FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE

N° 670

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Madeleine BONNET née GAJDOS
le 13 Août 1928 à BUDAPEST (Hongrie)
Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

L'HYPERLIPIDEMIE AU COURS DES HEPATITES VIRALES, ICTERIGENES DE L'ENFANT

Président : M. J. CATHALA, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Madeleine BONNET née GAJDOS

le 13 Août 1928 à BUDAPEST (Hongrie)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

L'HYPERLIPIDEMIE AU COURS DES HEPATITES VIRALES, ICTERIGENES DE L'ENFANT

Président : M. J. CATHALA, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon **BINET.**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . . Jean **VERNE.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	N.
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
» (Prof[r] à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» » (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
» (Profr à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
» » (Profr à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
» (» »)	PARROT (J)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.)
	COUINAUD (C.)
	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.
	BUSSER (F.)
	GOUYGOU (Ch.)
	ORCEL (L.)
	PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
	CHRISTOL (D.)
	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch.
	POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.)
	MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
	DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch.
	MAROIS (M.)
	RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch.
	CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch.
	HADENGUE (A.)
	FOURNIER (E.)
	GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.)
	HERVET (E.)
	LE LORIER (G.)
	MORIN (P.)
	MUSSET (R.)
	ROBEY (M.)
	THOYER-ROZAT (J.)

	MM.
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.)
	SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.)
	RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	CAUCHOIX (J.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GERMAIN (A.)
	LOYGUE (J.)
	MERCADIER
	PERROTIN (J.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.)
	HARTMANN (L.)
	LŒPER (J.)
	MAURICE (J.)
	RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CASTAIGNE (P.), m. conf.
	CATINAT (J.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	FREZAL (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAROCHE (Cl.)
	LESOBRE (R.)
	MACREZ (C.)
	NICK (J.)
	PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch.
	ROYER (P.)
	WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉNE (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) ALELINE (A), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)

Secrétaires . . . . . Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

L'HYPERLIPIDEMIE AU COURS DES HEPATITES VIRALES ICTERIGENES DE L' ENFANT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538123_0010

A MON PERE

A Monsieur le Professeur J. CATHALA,

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de ma respectueuse admiration et de mon sincère attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. LAPLANE,

Qui a bien voulu me confier ce travail
dont il a suivi et guidé la réalisation.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de ma reconnaissance
et de mon entier dévouement.

A Monsieur le Professeur J. POLONOVSKI

A Monsieur FRIGOT

A Monsieur le Docteur M. ETIENNE

Qui ont bien voulu m'aider dans la

réalisation de ce travail.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Externat

Monsieur le Professeur G. LAURENCE

Monsieur le Docteur R. WORMS

Monsieur le Docteur M. BOLGERT

Monsieur le Professeur Agrégé S. THIEFFRY

Monsieur le Professeur L. JUSTIN-BESANÇON

Monsieur le Professeur R. GARCIN

Monsieur le Professeur J. CATHALA

Monsieur le Docteur A. LAPORTE

Monsieur le Professeur Agrégé R. LAPLANE

Internat

Monsieur le Docteur R. CLAISSE

Monsieur le Docteur M. BOLGERT

Monsieur le Docteur R. WORMS

Monsieur le Docteur A. LAPORTE

Monsieur le Professeur Agrégé R. LAPLANE

Monsieur le Professeur L. MICHAUX

Monsieur le Professeur J. CATHALA

Monsieur le Docteur J. NOUAILLE

INTRODUCTION

Austin FLINT établit en 1862 que la "cholestérine" - isolée à partir d'un calcul biliaire par CONRADI en 1775 - est excrétée dans la bile par le foie. Il montra que son taux sanguin s'élève au cours des obstructions biliaires tandis qu'il n'augmente pas dans les autres types de jaunisse.

Cette notion est restée classique et a été confirmée par la plupart des auteurs qui, au cours des décades suivantes, se sont attachés à l'étude du taux des lipides sanguins chez les ictériques.

Au cours de ces dernières années, le perfectionnement des méthodes d'investigation, la multiplication des techniques de fractionnement, ont permis de mettre en évidence des modifications quantitatives et qualitatives de certaines fractions lipidiques dans les sérums ictériques.

Mais - malgré certaines contradictions - il reste généralement admis que la lipidémie totale est normale ou peu augmentée au cours des hépatites ictériques bénignes.

Aussi avons-nous été surpris de constater une élévation importante des taux plasmatiques des lipides totaux et du cholestérol chez des enfants atteints d'ictères bénins.

Notre travail se propose de préciser la fréquence de l'hyperlipidémie au cours des hépatites ictérigènes présumées virales de l'enfant, et d'envisager les différents mécanismes qui peuvent en être responsables.

MATERIEL D'ETUDE

Nous avons étudié, dans le service du Professeur Agrégé R. LAPLANE, à l'Hôpital Trousseau, les observations d'enfants hospitalisés pour ictère aigu bénin entre Octobre 1958 et Octobre 1960.

Ces observations concernent des enfants de 18 mois à 17 ans, admis dans le service en période pré-ictérique ou au début de l'ictère.

Ecartant systématiquement les formes graves, prolongées ou d'évolution cirrhogène, nous n'avons retenu que 100 cas d'hépatite ictérique bénigne d'évolution rapidement régressive.

Ces hépatites n'ont été soumises à aucune thérapeutique à l'exception de 4 d'entre elles qui ont été traitées par le Cortancyl.

o
o o

METHODE D'ETUDE

S'échelonnant d'Octobre 1958 à Octobre 1960 les observations n'ont pas été toutes établies sur le même schéma.

Les premières d'entre elles - d'Octobre 1958 à Avril 1959 - ont été extraites des archives du service. Elles comportent :

a) une observation clinique.

b) un ensemble assez homogène d'explorations humorales réunissant :

1.- un dosage de la protidémie, de la lipidémie (lipides totaux, cholestérol total et estérifié), de la bilirubinémie.

2.- une mesure du taux de prothrombine

3.- deux tests de floculation (Thymol et Sulfate de Zinc)

4.- une recherche de sels et de pigments biliaires dans les urines.

Ces examens étaient réalisés habituellement dès les premiers jours de l'hospitalisation. Ils ont parfois été renouvelés vers le 10ème jour.

A partir d'Avril 1959, nous avons entrepris une étude plus systématique des cas qui se présentaient à nous et que nous avons eu la possibilité de suivre personnellement.

a) une fiche clinique a été établie pour tous les malades.
Sur cette fiche étaient consignés :

1.- l'enquête étiologique recherchant :

- la notion d'épidémie familiale ou scolaire
- la possibilité d'inoculation (injection parentérale vaccination)
- le rôle éventuel de médicaments en particulier Largactil et Acide Para amino salicylique.

2.- L'enquête anamnestique, personnelle ou familiale, concernant la période pré ictique dont étaient précisés

- la durée
- les symptômes : fièvre, douleurs abdominales, céphalées, urticaire, arthralgies

3.- L'examen clinique avec mention des éléments suivants :

- caractères de l'ictère
- recherche du prurit
- évaluation de la taille du foie et de la rate
- caractères de l'hépatomégalie : consistance sensibilité
- aspect des urines et des selles

Les données de l'examen clinique ont été consignées à trois reprises :

1.- aussitôt que possible après le début de l'ictère

2.- 10 jours plus tard

3.- éventuellement 20 jours plus tard.

b) Des examens biologiques ont été réalisés aux environs des 1er, 10ème et parfois 20ème jour de l'hospitalisation.

1.- un examen des urines

. recherche de sucre
d'albumine
de sels et de pigments biliaires

2.- une numération globulaire avec formule sanguine

3.- un "bilan hépatique" comportant :

- dosage des lipides totaux par la méthode de Bloor
valeur normale chez l'enfant : 4,50 à 7 g/l

- dosage du cholestérol total et esterifié par la méthode de Grigaut :
Valeurs normales du cholestérol total :
de 2 à 6 ans : 1,40 à 1,90 g/l
de 6 à 12 ans : 1,50 à 2 g/l

- dosage photométrique de la bilirubine

- dosage des protides totaux par pesée
Valeur normale : 65 à 80 g/l

- mesure du taux de Prothrombine par la Méthode de Quick

- tests de floculation au Thymol (Mac Lagan) et au sulfate de zinc (Kunkel) exprimés en gramme d'albumine par litre selon l'échelle de Mestrezat.
Rappelons la correspondance entre Unités Mac Lagan et échelle de Mestrezat :

0,10 g/l = 3,6 unités Mac Lagan
0,15 g/l = 5,4 " "
0,20 g/l = 7 " "

Le test est considéré comme pathologique au-dessus de 0,10 g/l.

- électrophorèse sur papier des protides

Rappelons les proportions des différentes fractions chez l'enfant selon l'échelle établie dans le laboratoire de la Pharmacie de l'Hôpital Trousseau, où les différents examens ont été réalisés :

Albumine	55 à 57 %
Globulines α_1	5 à 6 %
Globulines α_2	9 à 11 %
Globulines β	12 %
Globulines γ	14 %

Dans quelques cas ce bilan a été complété par :

- un dosage de la cholalémie selon la technique de Gilbert et Charronat
- un lipidogramme sur papier
- une évaluation de certaines activités enzymatiques du sang :

  + dosage de l'amylase
    valeurs normales 90 à 140 Unités Somogyi
  + dosage des phosphatases alcalines
    valeurs normales 3 à 5 unités Bodanski
  + dosage des transaminases
    glutamo pyruvique :
    valeur normales : 5 à 35 unités Karmen
    glutamo oxalacétique
    valeurs normales : 8 à 40 Unités Karmen

En raison des difficultés de prélèvement chez les enfants, la totalité des dosages n'a pas pu toujours être réalisée à chaque examen pour chacun des cas (1)

---

(1) nous tenons à remercier tout particulièrement MM. Goris et Frigot pour l'obligeance avec laquelle ils ont accepté d'effectuer ces nombreux examens.

c) une étude histologique a été réalisée dans 23 cas, sur un fragment hépatique recueilli par ponction biopsie à l'aiguille de Meaghini.

Cette ponction a été pratiquée aussitôt que possible après le début de l'ictère, après vérification du taux de Prothrombine.

Le maniement extrêmement simple de l'aiguille, son petit calibre, son inocuité liée à sa pointe arrondie et à l'absence de lame tranchante nous ont autorisé à pratiquer des biopsies systématiques pour illustrer notre travail.

Nous référant à la technique de Menghini, exposée par lui-même à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, nous avons utilisé l'aiguille de calibre "pédiâtrique" de 1,20 mm. de diamètre et de 4 cms. de longueur.

Aucun accident n'a été constaté.

La taille du fragment retiré a toujours été suffisante pour permettre l'examen. Il comportait habituellement au moins un espace porte.

ANALYSE DES OBSERVATIONS

Un fait saillant se dégage de nos observations : une élévation notable de la lipidémie est retrouvée dans plus de la moitié des cas :

Dans 58 cas, elle est supérieure à 10 g/l (moyenne 14,26 g/l) avec la répartition suivante :

de 6 à 9,99 g/l	42 %	
de 10 à 11,99 g/l	14 %	
de 12 à 13,99 g/l	16 %	
de 14 à 15,99 g/l	13 %	
de 16 à 17,99 g/l	7 %	
de 18 à 19,99 g/l	4 %	
20 g/l et plus	4 %	(valeur maxima : 24,5 g/l)

Les valeurs normales de la lipidémie de l'enfant sont, d'après les données de la littérature, comprises entre 4,5o et 7 g/l. :

Polonovski et Colin	4,50 à 7 g/l	
Erickson (1)	4,54 g/l $\pm$ 0,7	de 5 à 9 ans
Thomas (1)	6,20 g/l	
Hansen (1)	5,58 g/l $\pm$ 0,9	de 2 à 15 ans

(1) Cités par Wolman

Mais des dosages de lipides totaux effectués dans le service à titre systématique et comparatif chez des enfants témoins, nous ont révélé des chiffres variant entre 6 et 9 g/l.

Aussi nous sommes-nous fixé comme critère d'hyperlipidémie le chiffre de 10 g/l.

Nous avons classé nos observations en deux catégories :

1.- ictères sans hyperlipidémie 42 % des cas
2.- ictères avec hyperlipidémie 58 % des cas.

La comparaisons entre ces deux séries nous a révélé qu'elles ne diffèrent que par un seul élément : le taux sanguin des lipides.

La clinique est superposable d'une série à l'autre.

La période pré-ictérique n'offre pas de caractères particuliers ni dans sa durée, ni dans ses manifestations.

Celles-ci comportent :

- une température plus ou moins élevée
- des douleurs abdominales souvent assez intenses pour conduire les enfants dans le service de chirurgie
- des troubles digestifs et une asthénie d'intensité variable
- Les céphalées sont fréquemment retrouvées dans l'un et l'autre groupe (2/3 des cas).
- L'urticaire, les arthralgies sont plus rares. Elles ne sont pas l'apanage des formes avec hyperlipidémie.

La période ictérique ne diffère pas non plus d'une série à l'autre :

- L'ictère est habituellement d'intensité modérée, colorant les muqueuses et la peau. Il est rarement très marqué.
  La pigmentation des urines est franche
  La présence de sels et de pigments biliaires est constante dans

les urines.

La décoloration des selles est inconstante, toujours passagère, limitée aux deux ou trois premiers jours de l'ictère.

- Le prurit est très rare. Il n'est pas particulier aux formes hyperlipidémiques.

- Le foie est généralement peu augmenté de volume. Un débord de deux ou trois travers de doigts et une consistance ferme sont notés dans quelques observations et avec la même fréquence dans les deux séries (1/4 des cas environ).

- La rate est palpable dans la moitié des cas. La splénomégalie ne nous a pas paru être l'apanage des formes avec hyperlipidémie.

- Les signes fonctionnels sont toujours modérés.

La fièvre, très variable, disparaît généralement dès l'apparition de l'ictère.

Les troubles digestifs sont discrets. L'anorexie est peu marquée.

L'asthénie est rarement manifeste.

La comparaison entre les examens complémentaires des deux séries révèle :

- une hyperleucocytose légèrement plus fréquente au cours des ictères avec lipidémie élevée. Une leucopémie est retrouvée dans 1/4 des cas des deux séries.

La leucocytose est normale dans le tiers des cas d'ictères à lipidémie élevée, dans la moitié des cas à lipidémie normale.

- Des signes biologiques de rétention biliaire très comparables d'une série à l'autre (mise à part naturellement l'hyperlipidémie) :

a) bilirubinémie le plus souvent modérément augmentée. Des valeurs fortes se voient dans les deux séries.

b) des taux de phosphatases alcalines normaux dans les deux séries.

c) des α_2 globulines augmentées de façon comparable

d) une cholalémie qui n'a jamais dépassé 10 mg/l, même dans les cas où bilirubinémie et lipidémie étaient élevées.

- des tests de fonctionnement cellulaire hépatique peu modifiés dans l'une et l'autre série.

a) le taux d'estérification du cholestérol est habituellement normal : valeur moyenne 0,60

Dix fois seulement, nous avons trouvé un rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$ = inférieur à 0,5 : cinq fois dans chaque série.

b) le taux de prothrombine est le plus souvent normal : valeurs moyennes respectivement 84 et 88 %.

il n'était franchement abaissé (inférieur à 50 %) que dans quatre cas dont trois comportaient un chiffre élevé de lipides.

Des taux compris entre 80 et 50 % ont été observés dans 14 cas dont 4 seulement s'accompagnaient d'hyperlipidémie.

c) Les sérum-albumines sont généralement un peu abaissées : valeurs moyennes respectivement 49,2 et 44 %.

Les valeurs les plus faibles, mais peu éloignées de la moyenne : 36,8 et 39 % ont été observées dans des cas avec hyperlipidémie.

Remarquons ici la fréquence d'une hyperprotidémie dans les deux séries avec des valeurs dépassant 95 g/l.

- les tests explorant le syndrôme inflammatoire ont révélé :

a) une augmentation franche des γ globulines dans les deux séries, plus marquée quand existe une hyperlipidémie.

b) des tests de floculation discrètement perturbés dans les deux séries des valeurs les plus élevées (supérieures à 50 g/l albumine par litre) ne se trouvent que dans la série avec hyperlipidémie. Elles concernent surtout la réaction de Mac Lagan.

- Les mesures d'activité enzymatique ont montré :

a) Une amylasémie toujours normale dans les deux séries.

b) Des transaminases précocement élevées. L'élévation - retrouvée dans les deux séries - porte surtout sur les transaminases glutamo-pyruviques. Elle est toujours de courte durée.

- Signalons enfin la négativité constante des recherches de sucre et d'albumine dans les urines.

L'enquête étiologique permet de retrouver une origine épidémique et souvent familiale de même fréquence (20 %) dans les deux séries.

La possibilité d'une inoculation n'a jamais pu être retenue.

Le rôle éventuel d'un agent toxique ou médicamenteux n'a pu être suspecté que dans une seule observation (P.A.S.) qui comportait une hyperlipidémie.

Les ictères que nous avons étudiés sont largement dispersés sur deux années. Nous n'avons pas pu retrouver d'influence saisonnière sur le chiffre de la lipidémie. Les valeurs les plus fortes ne sont pas groupées dans le temps. Les cas familiaux n'appartiennent pas toujours aux mêmes séries.

La répartition selon les sexes n'apporte pas d'élément remarquable : sur l'ensemble des 100 cas, nous trouvons 58 garçons et 42 filles. L'hyperlipidémie se retrouve chez 30 garçons et 28 filles.

La répartition selon l'âge, par contre, montre que l'hyperlipidémie

se voit plus souvent chez les enfants jeunes :

Age moyen : 9,9 ans pour la série à lipidémie normale
7,7 ans pour la série à lipidémie élevée

L'évolution a toujours été rapidement et spontanément régressive quel que soit le chiffre initial de la lipidémie.

La courbe thermique revient vite à la normale.

L'ictère disparaît en quelques jours

L'hépatomégalie, lorsqu'elle a été constatée initialement, a généralement disparu au 15ème jour.

Les difficultés de surveillance de la diurèse chez l'enfant ne permettent habituellement pas de noter la crise urinaire.

L'évolution biologique est, en règle, aussi rapidement favorable que l'évolution clinique.

Mises à part les variations de la lipidémie sur lesquelles nous reviendrons, au 10ème jour , les valeurs de la leucocytose, de la bilirubinémie, du taux de prothrombine sont en règle normales.

Les tests de floculation sont franchement améliorés, d'autant plus qu'ils étaient plus perturbés au départ.

Les transaminases sont revenues à un taux normal, la protidémie reste généralement élevée avec une augmentation persistante du taux des γ globulines. Les sérum-albumines par contre sont revenues à des valeurs normales.

La durée moyenne d'hospitalisation est presque identique dans les deux séries : elle est de 19 jours dans celle avec lipidémie normale, de 21 jours dans celle avec hyperlipidémie.

Les hépatites que nous avons observées dans le service n'ont été suivies d'aucune rechute dans un délai de 2 ans pour les cas les plus anciens.

En revanche, l'une de nos observations concerne un deuxième épisode ictérique : la première atteinte était survenue un mois plus tôt et n'avait pas motivé d'hospitalisation. Le second épisode - au cours duquel nous avons vu l'enfant - comportait un ictère assez intense, sans hépatomégalie, avec une lipidémie à 16,90 g/l. Un traitement par le Cortancyl a été institué. L'évolution a été bénigne.

Six autres de nos malades ont reçu du Cortancyl à un moment variable de l'évolution :

- une fois l'ictère est apparu quelques jours après l'arrêt d'un traitement hormonal prescrit pour une adénite tuberculeuse. Le Cortancyl était associé au Rimifon et au P.A.S. dont le rôle étiologique peut être discuté.
- une fois l'ictère est survenu alors que l'enfant était sous traitement de Cortancyl institué pour un rhumatisme articulaire aigu.
- quatre fois le traitement par le Cortancyl a été motivé par l'hépatite. Dans deux de ces cas, une hépatomégalie franche avait été notée.

Les biopsies hépatiques réalisées chez 23 de nos sujets, hatituellement entre le 5ème et le 10ème jour après le début de l'ictère, nous ont permis de faire les constatations suivantes : (1)

1.- L'analyse des coupes révèle :

- Une atteinte variable des hépatocytes, très modérée dans la plupart des cas, plus marquée dans d'autres, traduite par une clarification des hépatocytes, une pycnose nucléaire, une discrète stéatose. Parfois se trouvent constituées des pla-

(1) Nous remerçions Madame BARBIER pour l'obligeance et le soin avec lesquels elle a bien voulu préparer les coupes histologiques. La technique de fixation des fragments et la coloration de Stein sont décrites à la fin de notre travail.

ges localisées de nécrose, prédominant en général à la périphérie des lobules. Le processus régénératif est d'intensité variable.

- Une congestion importante des sinus qui sont gorgés de globules rouges, souvent très dilatés, disloquant les travées.
- Une infiltration cellulaire des espaces portes, infiltration d'importance variable, souvent très intense, se prolongeant dans les lobules.
- Une hyperplasie des cellules de Kupffler
- Les néocanalicules biliaires ne sont pas retrouvés sur toutes les coupes.
- Le collagène n'apparaît jamais augmenté
- Les coupes ne comportent jamais de thrombi biliaires ; sur une seule d'entre elles, nous avons constaté des dépôts pigmentaires sous forme de fines granulations disséminées dans les hépatocytes.

2.- Les biopsies concernent 7 ictères à lipidémie normale et 15 ictères à lipidémie élevée.

La comparaison entre les deux séries ne permet pas d'établir de différence nette, comme en témoigne le tableau analytique suivant (voir tableau)

Il est certain que la comparaison entre nos deux séries ne peut pas être très rigoureuse. En effet :

- Nous ne disposons que d'un nombre relativement restreint d'examens histologiques.
- Les coupes ne correspondent pas toutes au même moment évolutif de l'hépatite car les biopsies ont été effectuées à une date variant entre le 4ème et le 11ème jour après l'apparition de l'ictère.
- Les biopsies sont habituellement décalées de quelques jours par rapport aux examens humoraux et nous ignorons la valeur exacte de la lipidémie au jour de la biopsie.

Nom	Age	Examens biologiques						Histologie							
		Date +	Bilirubine mg/l	Phosphatases Alcalines U.R.	Lipides g/l	Cholestérol E / Cholestérol T	Taux de Prothrombine	Dates +	Thrombi biliaires	Infiltration portale	Néocanalicules biliaires	Congestion des sinus	Dégénérescence cellulaire	Cellules binuclées	Hyperplasie kupfférienne
BRA..	11	8	62	11,4	8,5	0,6	100%	10	0	+	0	++	++	0	0
BER..	5,5	2	40	10	7,25	0,6	88	5	0	+	0	+	++	0	0
SID..	10	8	86	9	8,25	0,6	88	10	0	+	0	+	+	+	0
COUR..	12	2	28	13	7	0,7	100	5	0	++	0	++	++	+	0
ASSA..	4	4	30	3,5	8,75	0,7	100	6	0	++	+	++	+	0	0
ROSS..	7	5	16	5,6	7,25	0,7	100	5	0	++	0	++	+	0	0
BAE..	13	6	150	9	9,5	0,4	100	8	0	++	++	+	++	+	+
CHAU..	14	4	20	9	5,75	0,7	95	4	0	+	0	++	++	0	0
KRI..	5	4	55	16,4	15,7	0,5	110	4	0	+	0	+	++	0	0
MEL..	12	2	55	9,5	10	0,45	100	5	0	+	0	0	+	0	0
LEH..	10	4	104	2,5	10,5	0,8	95	6	0	+	0	++	++	++	0
DAG..	8	6	28	5	11	0,8	92	9	0	+	+	+	++	++	0
CAP..	9	3	28	9	13,5	0,8	95	11	0	++	0	0	+	0	+
DAG..	13	6	108	3	10,5	0,7	90	9	0	++	0	+	++	++	0
BAR..	8	2	28	7	22	0,5	100	4	+	+	+	++	++	0	0
REG..	10	3	120	5,5	19,75	0,8	90	7	0	++	+	+	++	0	+
THIB..	6	6	19	15	11,5	0,6	100	6	0	+	0	++	+	+	0
CAD..	8	2	95		12,8	0,6	40	11	0	++	++	++	++	0	++
MAU..	10	2	54	9	12	0,8	90	4	0	++	+	++	++	0	+
DAN..	7	2	70	3,7	13	0,6	100	7	0	++	++	++	++	0	++
MAR..	13	5	90	13,6	11,5	0,5	85	5	0	++	++	++	++	0	0
BAR..	6	5	28		24,5	0,5	80	5	0	+	++	+	++	0	+
MAR..	9	8	106	10	11,8	0,5	84	30	0	++	0	++	++	0	0

+ nombre de jours après le début de l'ictère.

Aussi, sans vouloir établir de distinction trop formelle entre les examens histologiques des deux séries, nous nous contenterons de remarquer :

- que les dépôts biliaires sont exceptionnels. La coloration de Stein n'a pas permis de les mettre mieux en évidence.
- que les néocanalicules biliaires sont plus fréquents dans la série avec hyperlipidémie.
- que les altérations des hépatocytes ne manquent pas dans les formes avec hyperlipidémie : une des coupes sur lesquelles la dégénérescence cellulaire était très importante correspond à un ictère avec 24,5 g/l de lipides totaux.

Au total, en classant 100 observations d'hépatite ictérigène de l'enfant, selon la valeur de la lipidémie, nous avons établi deux séries :

- l'une à lipidémie normale (moins de 10 g/l) - 42 % des cas
- l'autre à lipidémie élevée (= ou > à 10 g/l) - 58 % des cas

Ces deux séries sont tout à fait superposables en ce qui concerne les données cliniques, étiologiques, évolutives et les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique (mise à part la valeur des lipides plasmatiques).

Elles sont également très comparables au point de vue histologique.

L'hyperlipidémie étant le seul critère de discrimination entre nos deux séries d'ictère, nous voudrions insister sur quelques-uns de ses caractères.

1.- L'authenticité de l'hyperlipidémie nous paraît incontestable.: Les valeurs élevées et souvent très fortes que nous avons relevées ne peuvent certainement pas être mises sur le compte d'erreurs de dosage :

La technique de Bloor (1) qui a été utilisée est relativement

---

(1) que nous décrivons à la fin de notre travail

simple à exécuter, fidèle dans ses résultats avec une sensibilité de l'ordre de ± 5 %.

Pour quelques-unes de nos observations, nos chiffres de lipidémie ont été confirmées par un dosage effectué sur le même prélèvement dans le Laboratoire du Professeur J. POLONOVSKI.

2.- L'hyperlipidémie est fréquente puisque des valeurs égales ou supérieures à 10 g./l (certainement pathologiques chez les enfants) sont retrouvées dans 58 % des cas.

3.- Elle est franche : le plus souvent comprise entre 10 et 16 g./l Elle dépasse 18 g/l dans 8 % des cas et atteint même une fois le chiffre de 24,5 g/l.

4.- Elle est précoce et d'autant plus intense que le dosage est effectué plus près du début de l'ictère : Les chiffres les plus élevés correspondent tous à des dosages très précoces (du 1er au 4ème jour). Nous n'avons malheureusement pas pu étudier la lipidémie en période pré-ictérique.

5.- Elle est transitoire

La comparaison entre les résultats du 1er dosage et du second effectué dix jours plus tard dans 44 cas d'ictères avec hyperlipidémie nous a montré :

- dans 73 % des cas un retour à la normale (moins de 10 g/l)
- dans 15 % des cas une chute de 3 à 8 g/l, insuffisante toutefois pour ramener la lipidémie à des valeurs inférieures à 10 g/l.
- dans 11 % des cas une absence de modification.
  dans cette dernière catégorie, la lipidémie initiale n'était que modérément élevée (10,25 à 13,25 g/l).

Dans tous les cas où la lipidémie était initialement très élevée (18 à 25 g/l), elle a subi au 10ème jour une chute nette.

Le caractère transitoire de l'hyperlipidémie ressort encore de l'examen de l'ensemble de nos 100 cas : Nous avons 68 observations pour lesquelles la lipidémie a été dosée deux fois.

- dans 64 % des cas, elle était supérieureà 10 g/l au 1er examen avec une valeur moyenne de 14,3 g/l.

- dans 23 % des cas seulement elle était supérieure à 10 g/l au 2ème examen avec une valeur moyenne de 11,4 g/l.

Dans cette dernière série on retrouve :

12 cas dont la lipidémie initiale était élevée

4 cas dont la lipidémie initiale était normale. Les valeurs de la lipidémie sont passées respectivement :

de 8,75	à	10 g/l
de 9,50	à	14,25 g/l
de 6,75	à	10,5 g/l
de 8,25	à	11,5 g/l

Par conséquent, l'hyperlipidémie est précoce. Elle a habituellement disparu ou fortement régressé au 10ème jour de l'évolution de l'ictère. Il est rare qu'elle n'apparaisse qu'à cette date.

En tous cas, elle n'atteint jamais, du 10ème jour, des valeurs très élevées.

Nous avons réuni dans un tableau (1) les résultats de deux dosages sanguins successifs de lipides, cholestérol et bilirubine au cours de 42 ictères à lipidémie initialement élevée.

6.- Elle ne s'accompagne d'aucune lactescence du sérum

7.- Elle s'accompagne d'une hypercholestérolémie, les taux les plus élevés de cholestérol se voyant à côté des valeurs les plus élevées de lipides totaux. Cette élévation du taux de cholestérol porte sur les deux fractions libre et estérifiée. Elle atteint quelques fois des valeurs considérables : 8,55 g/l de cholestérol total et 4,70 g/l de cholestérol estérifié dans

(1) Voir tableaux p. 19 & 20

Nom	Age	Premier Examen				Deuxième Examen				
		Lipides g/l	Chol.T. g/l	Chol E / Chol T	Bili-rubine mg/l	Ecart jours (1)	Lipides g/l	Chol.T. g/l	Chol E / Chol T	Bili-rubine mg/l
LAV..	8	17,75	4,41	0,6	35	9	6	1,70		
GAU..	18	19	3,50	0,7	125	12	11	2,95		20
GAU..	4,5	16	4,47	0,7	22	7	9,50	2,47	0,7	8
MEU..	11,5	11,25	2,80		39	13	7,50	2		20
HAY..	13	16,50	3,90		53	11	11,50	2,60		10
MER..	5,5	18,50	3,60	0,7	45	12	9,50	2,50	0,8	15
DEV..	8	10,25				10	10,50	2,67	0,6	30
LAF..	6	14,50	3,10	0,7	65	10	9,75	2,30	0,6	18
ACH..	14	14			138	10	7,25	2	0,6	20
CHA..	5,5	15	4,65		61	16	4	1,50	0,6	
BEN..	11,5	14,25	4,84	0,6	23	14	8	1,70	0,8	16
GUE..	2,5	17	3,65	0,7	32	14	7,50	2,30	0,7	20
NOE..	5	12,50	3,10	0,8	35	16	8,10	2,75	0,8	12
HAN..	3,5	13	2,60	0,7	300	16	10	2,72	0,5	57
DET..	9,5	13,25	2,14	0,5	250	8	8	2,48	0,5	58
LAB..	4,5	12	2,60	0,6	24	9	9	2,60	0,65	15
ANG..	2	20	4,22	0,7	65	19	7,75	1,80	0,7	15
KRI..	5	15;70	4	0,5	55	12	7	2	0,5	12
FOR..	5	12,90	2,60	0,35	52	18	8,90	2	0,7	
MEL..	4	10	2	0,45	55	11	9,50	2,45	0,5	12
LEH..	10	10,50	1,9	0,8	104	13	9,25	2,60	0,6	26
DAG..	13	10,50	2,10	0,7	108	10	8	2,10	0,5	42

(1) Nombre de jours séparant les deux examens

		Premier Examen				Deuxième Examen				
Nom	Age	Lipides g/l	Chol T g/l	Chol E / Chol T	Bilirubine mg/l	Ecart jours (1)	Lipides g/l	Chol T g/l	Chol E / Chol T	Bilirubine mg/l
BAR..	8	22	8,55	0,5	28	12	7,50	2	0,7	14
COS..	6	13	3	0,6	42	12	6	1,75	0,5	
REG..	10	19,75	6,38	0,8	120	13	9,75	2,80	0,4	23
THI..	6	11,50	3,65	0,6	19	10	7,50	2,90	0,5	15
RAV..	8	13,25	2,50	0,66	68	12	12,50	2,60	0,4	24,50
CAD..	8	12,80	1,50	0,6	95	9	12,50	2,40	0,7	35
CHE..	11	12,90	2,85	0,8	51	10	12	3	0,4	14,50
MAU..	10	12	2,50	0,8	54	9	10	1,80		21
DAN..	7	13	2,90	0,6	70	12	8,50	2,50	0,6	19
MAR..	13	11,50	2,20	0,5	90	15	6,75	1,80	0,66	21
MIN..	10	11	2,50	0,7	18	11	7,50	1,70	0,6	14
DEB..	6	15	3	0,6	76	13	10,50	2,30	0,6	17
BRI..	13	16,90	3,85	0,66	76	11	11	2,50	0,7	29
JOU..	9	11,25	1,60	0,75	63	11	7,50	1,90	0,5	14
KIS..	4,5	13,50	2,56	0,6	37	10	9,50	2,20	0,7	14
GAL..	4	17,75	5	0,5	31	18	8,25	2,40	0,7	10
BAR..	6	24,50	8,57	0,5	28	14	8,50	1,70	0,7	14
GUE..	9	17	3,50	0,6	84	9	12	2,60	0,7	23
GUE..	8	14,75	3	0,7	51	8	7,50	1,50	0,6	17
MAR..	9	11,80	2,10	0,5	106	10	10,50	2,30	0,6	51
CAP..	9	13,50	2,55	0,8	28	9	9,70	2	0,8	16
DAG..	8	11	3	0,8	28	9	6,50	1,90	0,4	19

(1) Nombre de jours séparant les deux examens.

deux observations dont les lipidémies totales étaient à 22 et 24,5 g/l.

8.- Elle est sans rapport avec le taux de bilirubine dans le sang
Ce fait, déjà frappant au premier dosage, devient évident au second examen dans les cas où la lipidémie est encore élevée : le taux de bilirubine à cette date est toujours normal.

9.- Elle est sans rapport avec le taux des phosphatases alcalines
Celles-ci demeurent toujours dans des limites normales leurs variations étant en corrélation nette avec l'âge des enfants.

10.- Elle n'a pas paru influencée par le Cortancyl dans les quelques cas où il a été administré comme le suggère le tableau suivant :

Lipidémie initiale	Lipidémie au 2ème dosage
12 g/l	10 g/l
13 g/l	8 g/l
13,25 g/l	9,5 g/l
16,90 g/l	11 g/l

Cette évolution étant comparable à celle que nous avons observée dans les cas non traités.

11.- Une certaine corrélation peut être établie entre :

- lipidémie et âge d'une part :
  l'âge moyen est plus bas dans les cas où la lipidémie est la plus élevée.
- lipidémie et γ globulines d'autre part :
  le taux de γ globuline est le plus élevé dans les formes avec hyperlipidémie
  mais le retour à la normale de la lipidémie ne s'accompagne pas toujours d'un retour à la normale du taux des γ globulines.
- lipidémie et tests de floculation (surtout Mac Lagan)
  les tests les plus perturbés accompagnent toujours des

lipidémies élevées
mais les hyperlipidémies très fortes ne sont pas toujours liées à des tests de floculation très altérés.

Les corrélations sont illustrées par le tableau p.23.

12.- Nous avons essayé de mettre en évidence des modifications des diverses fractions lipidiques.

De nombreuses difficultés techniques ne nous ont pas permis de réaliser des lipidogrammes dans un nombre important de cas. Les quelques migrations sur papier que nous avons obtenues ont révélé une diminution des α lipoprotéines et une augmentation des β lipoprotéines. Mais l'étude quantitative des fractions et l'évolution des anomalies n'ont pas pu être étudiées.

Grâce à l'obligeance de Monsieur le Professeur J. POLONOVSKI, cinq de nos observations ont pu être complétées par une étude chromatographique des phospholipides.

Comme le montre le tableau récapitulatif des résultats (p.24) les chromatographies ont révélé :

- une fois : une augmentation des sphingomyélines. Ce cas concerne un ictère à lipidémie initialement très élevée (24,5 g/l). Mais le prélèvement pour chromatographie a été effectué 6 jours plus tard alors que la lipidémie n'était plus qu'à 9,80 g/l.

- dans trois autres cas : une augmentation des lécithines et lysolécithines. Les examens ont été précoces, la lipidémie était normale ou peu élevée.

- dans un cas : une augmentation de la fraction céphalinique. La lipidémie était très élevée (17,75 g/l)

L'hyperlipidémie reflète donc en partie une augmentation des phospholipides. Mais les résultats que nous rapportons sont trop peu nombreux pour pouvoir être interprétés.

LIPIDEMIE en g/l	Nombre de cas	AGE MOYEN en années	Cholestérol total en g/l (moyenne)	Bilirubine en mg/l (moyenne)	Test de Mc Lagan en g/Alb/l (moyenne)	Sérum Albumine % (moyenne)	γ Globulines % (moyenne)
6 à 9,99	42	9,7	1,85	69,7	0,30	49,2	23,5
10 à 11,99	14	9,8	2,62	60	0,30	45	28,7
12 à 13,99	16	7,5	2,62	88	0,40	46,9	29,2
14 à 15,99	13	7,1	3,38	60	0,50	44,6	30,8
16 à 17,99	7	7,7	4,12	47	0,55	47,3	25,7
18 à 19,99	4	6,3	4	93	0,45		
20 et plus	4	6	4,56	40	0,40		

	Lipides totaux g/l	Cholestérol total g/l	PHOSPHOLIPIDES (Chromatographie)			
			Fraction céphalinique	Lécithine	Sphingomyéline	Lysolécithine
Sujets normaux	4,50 à 7	1,40 à 2	4 à 5 %	50 à 70 %	17 à 20 %	6 à 10 %
BAR...	9.80		5 %	65 %	31 %	1 %
NOUR...	8.50	2.30	3 %	73 %	5 %	17 %
JOUR...	11,25	1,60	3 %	78 %	7 %	12 %
MAR...	11,50	2,20	5 %	70 %	8 %	17 %
GAL...	17,75	5	9 %	70 %	14 %	7 %

En résumé

En étudiant 100 observations d'hépatite ictérigène bénigne de l'enfant, nous avons noté, dans plus de la moitié des cas une élévation franche et souvent massive de la lipidémie.

Cette hyperlipidémie, précoce et transitoire, ne confère aucun caractère particulier à l'ictère qui sur les plans étiologique, clinique, biologique, histologique et évolutif réalise un tableau tout à fait comparable à celui des ictères à Lipidémie normale.

L'hyperlipidémie que nous avons observée coïncide avec une hypercholestérolémie et - pour autant que l'étude d'un petit nombre de cas permette de généraliser - d'une hyperphospholipidémie. Elle n'est pas liée au taux de bilirubinémie.

Un tableau d'ensemble groupe l'étude analytique des deux séries d'ictères.

	ICTERES A LIPIDEMIE NORMALE ($\leq$ 10 g/l) Moyenne des résultats	ICTERES A LIPIDEMIE ELEVEE ($>$ 10 g/l) moyenne des résultats
Nombre de cas	42	58
Age des malades	9,9 ans	7,7 ans
Durée d'hospitalisation	19 jours	21 jours
Lipides totaux	7,93 g/l	14,26 g/l
Cholestérol total	1,85 g/l	4,21 g/l
$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$	0,6	0,6
Bilirubine	59 mg/l	64 mg/l
Taux de Prothrombine	84 %	88 %
Protides totaux	85,5 g/l	86,3 g/l
Sérum Albumine	49,2 %	44 %
Globulines α_1	5 %	4,7 %
Globulines α_2	9,6 %	9,7 %
Globulines β	11,5 %	10,9 %
Globulines γ	26,5 %	28,1 %
Test de Mac Lagan	0,30 g/Alb/l	0,40 g/Alb/l
Test de Kunkel	0,35 g/Alb/l	0,35 g/Alb/l
Phosphatases alcalines	7,9 U.B.	8,3 U.B.
Amylases	117 U.S.	101 U.S.
Transaminases G.P.	484 U.K.	591 U.K.
Transaminases G.O.	478 U.K.	315 U.K.

LES LIPIDES PLASMATIQUES

Le plasma sanguin normal contient 5 à 7 grammes par litre de lipides constitués de glycérides, de phospholipides, de cholestérol et de stérides.

Les proportions des différents constituants des lipides totaux sont les suivants :

1.- 10 à 20 % de glycérides, surtout triglycérides ou graisses neutres (produits de l'estérification du glycérol par des acides gras saturés ou non saturés).

2.- 30 % de phospholipides de composition très complexe (formés par l'association de glycérol, d'acides gras, d'acide phosphorique et d'une base azotée.

Les phospholipides englobent :

- 60 à 70 % de lécithines ou phosphatidylcholines (molécules associant un diglycéride, de l'acide phosphorique et de la choline).
- 8 à 10 % de lysocithines (lécithine dans laquelle une des fonctions alcool du glycérol est libre).
- 5 à 10 % de céphalines (phosphatidylcolamines, phosphatidyl sérines et inositol phosphatides).

- 10 à 20 % de sphingomyélines (formées par une sphingosine liée à un acide gras par sa fonction amine et à de l'acide phosphorique par sa fonction alcool,

3.- 40 à 50 % des lipides totaux sont représentés par le cholestérol et ses esters (compte tenu des acides gras des esters).

4.- A côté des glycérides, des stérides et des phospholipides une faible fraction des lipides totaux est constituée par des acides gras non estérifiés : 1 à 2 °/$_{oo}$

Quels qu'ils soient, ces différents éléments se trouvent dans le plasma non pas à l'état libre mais sous forme de lipoprotéines.

Les lipoprotéines réalisent de grosses molécules formées de protéines spécifiques associées à des lécithines, des sphingomyélines, des cholestérides et des glycérides. Dans cet ensemble, les phospholipides qui sont des molécules amphilyophiles jouent un rôle essentiel : ils servent de lien entre les lipides neutres et les protéines. Les lécithines, associent leurs chaînes hydrophobes aux molécules de cholestérol et contractent par leurs pôles hydrophobes des liaisons électro-valencielles avec les protéines. Tous les pôles hydrophiles sont orientés préférentiellement vers l'extérieur, tandis que les lipides neutres sont masqués à l'intérieur de la micelle. Ainsi est réalisée la solubilisation des graisses neutres dans le plasma sanguin, assurant sa limpidité.

Les différents modes d'exploration des lipoprotéines ont permis d'isoler deux groupes de lipoprotéines, α & β . Les procédés d'isolement sont :

1.- <u>La précipitation</u> fractionnée ou sélective :

- fractionnement alcoolique à basse température (Cohn)
- précipitation des β lipoprotéines par l'héparine ou suivant la technique de Burstein et Samaille par le dextrane sulfate en présence de chlorure de calcium.

- précipitation des β lipoprotéines par la polyvinylpyrrolidone (Burstein et Prawerman).

Ces méthodes permettent le dosage des fractions.

2.- L'électrophorèse sur papier ou en gélose

Les lipoprotéines sont révélées par une solution hydro-alcoolique de noir Soudan.

Les α lipoprotéines, de migration rapide, se localisent au voisinage des α_1 globulines, chevauchant souvent sur la sérum-albumine.

Les β lipoprotéines, de migration plus lente, se situent entre les α_2 et les β globulines.

Le rapport $\frac{\beta}{\alpha}$ est de 2,5.

L'immuno-électrophorèse a permis de préciser que les deux groupes sont immunologiquement différents.

3.- L'ultracentrifugation de flottation basée sur la différence de densité entre la composante lipidique (de densité faible, inférieure à 1,21) et la composante protidique (de densité élevée : 1,31 à 1,33) des lipoprotéines.

Si l'on soumet à une force centrifuge intense un sérum dont la densité a été ajustée à une valeur déterminée, les lipoprotéines vont flotter à la surface alors que les protéines vont sédimenter au fond du tube.

La flottation peut être observée par un procédé optique comparable à celui de l'ultracentrifugation de Svedberg.

A chaque molécule on peut attribuer une constante de sédimentation de flottation, désignée par le symbole Sf. L'ultracentrifugation de flottation permet de distinguer :

- Les lipoprotéines de basse densité correspondant aux β lipoprotéines : densité : 1,063, Sf 0 à 400 - Elles se subdivisent en 4 sous fractions.

- Les lipoprotéines de haute densité (de densité comprise

entre 1,063 et 1,210). Elles peuvent être scindées en plusieurs groupes. Les fractions de densité 1,120 et 1,210 représentent les α lipoprotéines.

Les différentes méthodes de fractionnement ont révélé que les deux groupes principaux de lipoprotéines sont en fait constitués par des familles de constituants dont la composition lipidique est différente.

C'est la diversité des composantes lipidiques qui est responsable de l'hétérogénéité de ces groupes dont la fraction protéique est assez homogène.

Ainsi, les α lipoprotéines (L.P. de haute densité) contiennent :

40 à 70 % de protéines
30 à 60 % de lipides

- l'acide aminé porteur d'un groupe α aminé terminal libre est l'acide aspartique

- les lipides des α lipoprotéines représentent

20 à 30 % du cholestérol total
35 % des phospholipides

le rapport pondéral $\frac{\text{phospholipides}}{\text{cholestérol}} = 2$

Les β lipoprotéines (L.P. de basse densité) contiennent en moyenne :

18 à 22 % de protéines
78 à 82 % de lipides

- l'acide aminé est l'acide glutamique

- les lipides représentent :

60 % de la totalité des lipides plasmatique
au moins 60 % du cholestérol total
50 % des phospholipides

Le rapport pondéral $\frac{\text{phospholipides}}{\text{cholestérol}}$ varie de 0,6 à 1.

Toutes les β lipoprotéines isolées renferment 1 à 2 % de glucides et sont considérées comme des glucido-lipido-protides.

Après élimination par ultracentrifugation des α et des β lipoprotéines, il subsiste encore dans les protéines et glycoprotéines résiduelles une quantité non négligeable de lipides, constitués de phospholipides (15 % du total) et d'acides gras (6 %).

Ces lipides sont attachés à plusieurs fractions protéiques qui ne sont pas toutes déterminées. Les plus connues sont les lipidoalbumines.

Mentionnons enfin les chylomicrons qui ne migrent pas en éléctrophorèse sur papier mais qui sont facilement isolés par extraction à l'éther. Très pauvres en protéines (moins de 2 %), ils sont composés de glycérides ou de cholestérol.

Au total, les lipides circulants peuvent être individualisés en plusieurs fractions : les lipoprotéines α et β, les lipidoalbumines, les chylomicrons. Un bref rappel du métabolisme lipidique nous permettra de rappeler l'origine et la destinée de ces lipides plasmatiques.

Les lipides du sérum sanguin proviennent d'une part de l'absorption intestinale, d'autre part de la synthèse organique.

Les triglycérides alimentaires sont hydrolysés dans l'intestin grêle sous l'influence des diverses lipases du tube digestif. Cette hydrolyse est facilitée par l'émulsion des triglycérides, réalisée par les sels biliaires. L'hydrolyse détache progressivement les acides gras en formant des di puis des monoglycérides et libère finalement le glycérol.

Le mécanisme de l'absorption intestinale des acides gras a été très controversé.

Pour VERZAR, les graisses ingérées sont complètement dissociées en glycérol et acides gras avant d'être absorbées par les cellules intestinales. L'absorption des acides gras nécessiterait leur association à des phospholipides ou du cholestérol.

Après élimination par ultracentrifugation des α et des β lipoprotéines, il subsiste encore dans les protéines et glycoprotéines résiduelles une quantité non négligeable de lipides, constitués de phospholipides (15 % du total) et d'acides gras (6 %).

Ces lipides sont attachés à plusieurs fractions protéiques qui ne sont pas toutes déterminées. Les plus connues sont les lipidoalbumines.

Mentionnons enfin les chylomicrons qui ne migrent pas en éléctrophorèse sur papier mais qui sont facilement isolés par extraction à l'éther. Très pauvres en protéines (moins de 2 %), ils sont composés de glycérides ou de cholestérol.

Au total, les lipides circulants peuvent être individualisés en plusieurs fractions : les lipoprotéines α et β, les lipidoalbumines, les chylomicrons. Un bref rappel du métabolisme lipidique nous permettra de rappeler l'origine et la destinée de ces lipides plasmatiques.

Les lipides du sérum sanguin proviennent d'une part de l'absorption intestinale, d'autre part de la synthèse organique.

Les triglycérides alimentaires sont hydrolysés dans l'intestin grêle sous l'influence des diverses lipases du tube digestif. Cette hydrolyse est facilitée par l'émulsion des triglycérides, réalisée par les sels biliaires. L'hydrolyse détache progressivement les acides gras en formant des di puis des monoglycérides et libère finalement le glycérol.

Le mécanisme de l'absorption intestinale des acides gras a été très controversé.

Pour VERZAR, les graisses ingérées sont complètement dissociées en glycérol et acides gras avant d'être absorbées par les cellules intestinales. L'absorption des acides gras nécessiterait leur association à des phospholipides ou du cholestérol.

D'après FRAZER, dont la conception semble être unanimement adoptée, l'absorption intestinale peut s'effectuer avant l'hydrolyse complète et porter sur des produits intermédiaires : il suffit que l'émulsion obtenue avec les sels biliaires, les acides gras, les di et les monoglycérides se présente sous forme de particules assez fines pour que celles-ci puissent pénétrer dans les canalicules des plateaux striés des cellules intestinales.

Le cholestérol apporté par l'alimentation (0,20 à 0,50 gr. par jour) est également absorbé par l'intestin sous forme d'émulsion avec les sels biliaires.

Dans la cellule intestinale le métabolisme des graisses neutres et du cholestérol est très actif. Ceux-ci sont séparés des sels biliaires qui retournent au foie par la veine porte.

Les acides gras absorbées sont reconvertis en triglycérides ou transformés en lécithines et esters du cholestérol. Triglycérides, esters du cholestérol et lécithines sont réunis pour constituer les chylomicrons qui sont déversés dans les canaux lymphatiques puis dans la circulation générale.

Les chylomicrons ont habituellement une durée de vie assez courte dans le sang. Ils sont rapidement débarassés de leurs triglycérides. Ceux-ci sont probablement hydrolysés dans le sang lui-même par une lipase qui n'apparaît dans le plasma qu'au moment de la digestion. Cette "lipoprotéine lipase" n'agit qu'en présence de cofacteurs protéiques (α lipoprotéines et albumine).

Les acides gras libérés sont provisoirement fixés sur la sérum-albumine qui les véhicule jusqu'aux tissus de dépôt et au foie. La vie moyenne d'un acide gras libre dans le plasma est seulement de 2 à 3 minutes chez l'homme.

Ainsi l'absorption intestinale fournit-elle une petite partie des lipides circulants.

Mais les lipides absorbés - sous forme de chylomicrons - sont presque intégralement captés par le foie où ils sont métabolisés et convertis en lipoprotéines avant d'être restitués au courant sanguin.

Le foie est donc le principal fournisseur des lipides circulants dont il réalise la synthèse. En effet :

a) Il catabolise les acides gras, les sature, les désature, les estérifie, les incorpore aux phospholipides.

b) L'origine essentiellement hépatique des phospholipides a été amplement démontré par l'emploi des isotopes :

L'injection à un chien hépatectomisé de phospholipides marqués par le P^{32} ou par le C^{14} n'est pas suivie par l'apparition de phospholipides plasmatiques marqués, alors que les phospholipides des principaux organes incorporent normalement le P^{32} et le C^{14}.

Le foie normal contient 12 à 14 grammes de phospholipides pour 100 grammes de tissu sec. Les études avec le P^{32} ont montré un turn over très rapide de ces substances dans le foie, dépassant celui observé au niveau des autres organes. Le turn over est plus rapide dans le cytoplasme de la cellule hépatique que dans son noyau.

c) Le parenchyme hépatique assure également la synthèse du cholestérol à partir de l'acide acétique. Le foie contient 0,25 gramme de cholestérol pour 100 gr. de tissu frais. La synthèse est réalisée essentiellement dans les hépatocytes.

Mis à part le foie, dont le rôle est prédominant, d'autres organes participent à l'élaboration des lipides plasmatiques

a) La cellule intestinale estérifie le cholestérol et synthétise les les phospholipides.

En effet, des rats hépatectomisés, nourris avec des lipides, incorporent plus de P^{32} dans leurs phospholipides plasmatiques que des rats soumis au jeun. Rappelons que les esters du cholestérol et les phospholipides entrent dans la composition des chylomicrons et en assurent la stabilité.

b) La moelle osseuse est capable aussi de former des phospholipides : après injection de P^{32} dans la moelle, l'activité spécifique de

phospholipides plasmatiques augmente plus vite que celle des phospholipides hépatiques.

c) Les globules rouges sont aussi un lieu de synthèse lipidique. L'incubation de sang avec de l'acétate C^{14} donne in vitro un marquage des phospholipides, d'abord des hématies, puis du plasma . Mais la quantité de phospholipides formés par cette voie est négligeable in vivo.

Qu'ils soient d'origine intestinale ou hépatique les lipides circulants se trouvent liés aux protéines.

La génèse de ces "cénapses" est encore assez mal élucidée.

On a pu penser que les chylomicrons se transformaient en lipoprotéines dans le sang car les chylomicrons y ont une durée de vie très courte et sont remplacés par des β lipoprotéines, dont la durée de vie est plus longue. Mais après injection intraveineuse de chylomicrons marqués par le C^{14}, aucune des lipoprotéines isolées par ultracentrifugation dans les minutes ou les heures suivant l'injection, ne contient de C^{14}.

C'est dans le foie que se constituent les lipoprotéines α et β . C'est sous cette forme que les glycérides d'origine hépatique sont dirigés vers les tissus. C'est aussi sous cette forme que le cholestérol hépatique est mis en circulation.

Mais le siège exact et le mécanisme précis de la formation des lipoprotéines ne sont pas encore connus.

Les lipides circulants sont constamment échangés entre le sang, le foie et les tissus de réserve.

La vie moyenne des différentes fractions lipidiques du plasma a été mesurée à l'aide de composés radioactifs :

- les acides gras non estérifiés ont une vie moyenne très courte (2 à 5 minutes).

- les glycérides se renouvellent presque aussi vite
- les phospholipides ont une vie moyenne de 3 jours.

Les glycérides sont captés par les tissus de réserve, stockés sous forme de triglycérides. La mobilisation des acides gras est soumise à l'influence inhibitrice ou stimulante de divers facteurs hormonaux et nerveux.

Le cholestérol est en majeure partie repris par le fois pour être oxydé en acides biliaires. Le siège de cé catabolisme paraît être la cellule de Kupffer.

Les phospholipides sont captés essentiellement par le foie. Le P^{32} des phospholipides marqués injecté à l'animal, se retrouve en très grosse majorité dans cet organe. Chez le chien hépatectomisé la vie moyenne des phospholipides plasmatiques passe de 10 à 160 heures. On ne sait pas si les phospholipides pénêtrent dans les cellules hépatiques seuls ou avec leur support protéique. La différence de durée de vie entre les phospholipides et la protéine pcurrait faire penser à un échange limité aux lipides. Le contact direct, dans les sinus hépatiques, entre la cellule et le plasma, favorise sans doute un échange rapide.

<u>En résumé</u> :

Les lipides plasmatiques sont composés par des glycérides, du cholestérol (sous forme libre et estérifiée) et des phospholipides. Ces différents constituants se trouvent associés à des protéines par des liaisons d'un type particulier réalisant les "cénapses lipido-protidiques".

Une petite fraction des lipides circulants provient de l'alimentation. Elle est constituée par les chylomicrons déversés par la cellule intestinale dans la circulation lymphatique puis générale. Elle s'accroît notablement en période post-prandiale.

La majeure partie des lipides plasmatiques est élaborée par le foie et résulte d'une intense activité métabolique de cet organe. Celui-ci catabolise

les acides gras, les estérifie, les synthétise, les incorpore aux phospholipides dont il est le principal lieu de formation ; il synthétise le cholestérol ; il élabore les lipoprotéines et les graisses de réserve.

Les lipides plasmatiques proviennent également :

a) des tissus de dépôt qui les libèrent sous l'influence de divers facteurs nerveux et hormonaux.

b) de la cellule intestinale qui estérifie le cholestérol et synthétise les phospholipides.

c) de la moelle osseuse et des hématies capables, elles aussi, de synthétiser les phospholipides.

Mais quel que soit le siège de leur synthèse, les lipides plasmatiques subissent un turn over hépatique : le foie les capte, les métabolise, les stocke et les restitue au courant sanguin.

LA LIPIDEMIE AU COURS DES ICTERES

Le foie tient dans le métabolisme lipidique un rôle tellement prépondérant, qu'il est logique de s'attendre à ce que les maladies hépatiques retentissent sur le taux de la lipidémie.

Classiquement, le taux des lipides plasmatiques est élevé au cours des obstructions biliaires, normal ou bas au cours des hépatites ictériques. Ces notions, établies à la fin du siècle précédent par Austin FLINT, ont été confirmées par de nombreux auteurs.

CHABROL et BLANCHON insistent sur la dissociation, en cas d'hépatite, entre lipidémie normale ou basse et cholalémie élevée.

Dans une étude portant sur 70 cas d'ictères infectieux bénins de l'adulte, CHABROL, FALLOT et BOSZORMENYI trouvent une chute du cholestérol durant le premier septennaire de l'ictère. Sur ces 70 cas, 4 seulement avaient un taux de cholestérol supérieur à 2 g/l dont un au-dessus de 2,5 g/l. Les auteurs précisent que les valeurs de cet ordre s'observent surtout à la convalescence ou dans les formes prolongées de la maladie.

Pour TAYEAU, lipidémie et cholestérolémie "voisinent la normale" au cours de l'ictère catarrhal, de l'ictère infectieux et des hépatites bénignes, alors qu'elles sont élevées dans les ictères oblitérants et basses au cours

des affections hépatiques graves (ictère grave, cirrhose atrophique).

BERTRAND FONTAINE et FAUVERT écrivent en 1946 : "Dans l'ensemble, le taux du cholestérol est sensiblement normal au cours des hépatites ictérigènes bénignes.... ; les lipides totaux évoluent dans le même sens que le cholestérol total".

ALBRINK et Collaborateurs étudiant les lipides sanguins chez 41 malades atteints d'hépatite infectieuse, trouvent des variations modérées de la cholestérolémie : elle s'abaisse au début de l'ictère, s'élève lorsque l'ictère disparaît sans toutefois s'écarter des valeurs normales comprises entre 125 et 265 mg/100 ml.

De même pour BILLING, qui compare lipides hépatiques et plasmatiques dans 12 cas d'hépatite virale, les lipides totaux ne dépassent pas les limites supérieures de la normale.

EDER et RUSS, étudiant les lipides de 30 adultes atteints d'hépatite aiguë, constatent au cours de la première semaine :

- une diminution du cholestérol total
- une diminution moins nette des phospholipides
- une diminution du cholestérol estérifié.

Ils précisent que ces anomalies disparaissent progressivement au cours de la décroissance de l'ictère et semblent liées au taux de bilirubine.

Mais si les auteurs que nous venons de citer constatent une lipidémie normale ou basse au cours des ictères par hépatite, d'autres, au contraire, y signalent une élévation de la lipidémie.

Pour CAZAL et MIROUZE la réaction sulfo-phosphovanilique de CHABROL donne des chiffres modérément élevés dans les ictères infectieux bénins et l'hépatite épidémique : 7 à 13 grammes exprimés en grammes de cholestérol (les valeurs normales sont inférieures à 5 grammes).

GOLDBLOOM, étudiant la lipidémie de sujets atteints d'affections hépa-

tiques diverses, signale aussi une élévation modérée des lipides totaux, du cholestérol total et des phospholipides dans les hépatites infectieuses et donne les chiffres suivants (en mg. pour 100 ml.).

	Lipides totaux	Cholestérol total	Phospholipides
Sujets normaux	861	197	218
Hépatites	921	212	286

POSBORG PETERSEN observe à la phase initiale des ictères par hépatite, une hyperphospholipidémie évoluant parallèlement à l'intensité de l'ictère.

NICAUD et LAUDAT avaient également constaté au cours des ictères bénins une élévation de la lipidémie, (comprise entre 8 et 13,7 g/l) accompagnée d'une cholestérolémie normale.

Au cours des spirochétoses ictéro-hémorragiques, les mêmes auteurs trouvent des lipidémies constamment élevées, toujours supérieures à 9 g/l et atteignant dans un cas 22 g/l. Le cholestérol par contre reste à un taux normal.

Tout récemment, BOIVIN, HARTMANN et FAUVERT ont rapporté les valeurs de la lipidémie dans 38 cas d'hépatite virale bénigne de l'adulte. Ils signalent qu'elle s'est révélée supérieure à 8 g/l :

- 9 fois sur 15 dosages effectués au cours de la 1ère semaine de l'ictère.
- 10 fois sur 17 au cours de la deuxième semaine.

Le taux le plus élevé a été de 15,1 g/l. Les moyennes ont été de :

- 8,4 g/l pour la première semaine
- 9,1 g/l pour la seconde semaine.

Le cholestérol par contre n'est élevé (supérieur à 3 g/l) que 8 fois sur 152 dosages effectués au cours de l'évolution. Il est habituellement bas ($1,55 \pm 0,78$) au cours des premiers jours de l'ictère.

Enfin, il est une forme particulière d'hépatite aigüe au cours de laquelle la lipidémie est toujours élevée : l'hépatite cholostatique. Les observations de HANGER et GUTMAN, concernant des ictères post arsenicaux, comportent une hypercholestérolémie constante (10 g/l dans un cas).

CAROLI et PUYO signalent, au cours de la grossesse des hépatites cholostatiques avec une hyperlipidémie souvent accentuée (14,50 g/l dans un cas)

A propos d'une série de 68 cas, CAROLI, PARAF et ETEVE notent :

"Le taux de cholestérol n'est jamais abaissé :

- dans 72 % des cas, il est compris entre 1,40 et 3 g/l
- dans 28 % des cas, il est supérieur à 3 g/l
- dans 6,5 % des cas, il est au-dessus de 5 g/l"

Cette hypercholestérolémie va de pair dans la règle avec une augmentation quelquefois massive des lipides totaux (7,5 % des cas au-dessus de 15 g/l).

En ce qui concerne l'enfant, les données de la littérature sur le taux de la lipidémie au cours des ictères, sont assez pauvres.

WOLMAN, dans son livre sur les applications du laboratoire à la clinique pédiatrique, note un taux de cholestérol hatibuellement normal au cours des hépatites virales.

AUSSANNAIRE et BADER, réunissant 67 observations d'hépatites virales de l'enfant, remarquent que le taux du cholestérol est nettement supérieur à la normale dans 47 cas, atteignant des valeurs proches de 5 g/l dans 3 cas et compris entre 3 et 4 g/l dans 10 cas.

ALAGILLE signale que l'hépatite virale néo-natale s'accompagne souvent d'une élévation importante des taux de lipides et de cholestérol plasmatiques.

Plus récemment encore SARROUY et CLAUSSE , rapportent 64 observations d'hépatite ictérigène de l'enfant et indiquent que le cholestérol est habituellement normal ou légèrement élevé. Dans 9 cas, il était compris entre 3 et 4 g/l. Quant à la lipidémie, elle était élevée dans 4 cas, comprise entre 8 et 10 g/l, coïncidant avec une forte hypercholestérolémie.

Ainsi, les valeurs de la lipidémie paraissent-elles très variables au cours des ictères. Le taux de lipidémie ne constitue donc pas un critère de discrimination entre hépatite et obstruction biliaire. C'est l'opinion de POPPER pour qui :

1.- les lipides totaux du sérum sont :

- augmentés dans l'hépatite aigue et dans l'obstruction biliaire aigue d'origine hépatique.
- très élevés dans la cholostase intra ou extra-hépatique aigue
- abaissés dans les insuffisances hépatiques sévères.

Mais il précise que les modifications de la concentration totale ne surviennent pas avec une régularité suffisante au cours des maladies du foie pour constituer un élément de diagnostic.

2.- Les phospholipides et le cholestérol sont :

- abaissés dans l'insuffisance hépatique (dégénérescence hépato-cellulaire)
- augmentés dans la cholostase.

Il donne en référence les valeurs suivantes :

	Phospholipides en mg/100		Cholestérol total en mg/100	
	Moyenne	Extrêmes	Moyenne	Extrêmes
Normal	9,5	7,8 - 12,9	237	136 - 325
Hépatite aigue	11,9	2,8 - 47,8	218	56 - 1000
Obstruction biliaire bénigne	11,6	3,5 - 53,1	262	97 - 600

De même, LINDHOLM après avoir dosé les lipides et le cholestérol plasmatiques de 37 malades atteints d'ictères obstructifs ou hépato cellulaires,

conclut que ces dosages ne permettent nullement de différencier les deux types d'ictères.

Au total, les données de la littérature sont assez discordantes : les hépatites ictérigènes s'accompagnent, selon les auteurs, de lipidémies normales, basses ou élevées. Ces contradictions peuvent être imputées, d'une part à la diversité des techniques utilisées par les auteurs, d'autre part à la diversité des malades étudiés. Les conditions étiologiques, l'âge, la nature de la maladie, sa gravité, son stade évolutif, le terrain sur lequel elle évolue, sont autant de facteurs qui peuvent influer sur le métabolisme lipidique et dont il faut tenir compte pour expliquer la diversité des résultats publiés. Par ailleurs, ceux-ci concernent essentiellement des dosages de lipidémie totale et de cholestérolémie. Des méthodes d'investigation plus fines permettront peut-être de mieux cerner le problème.

Déjà, au cours de ces dernières années de nombreux auteurs se sont attachés à l'étude des variations des différentes fractions lipidiques au cours des affections hépatiques.

La migration électrophorétique des lipides sériques au cours des ictères a montré :

- une diminution des α lipoprotéines, remplacées par une bande colorée en jaune correspondant à la bilirubine.
- des modifications variables des β lipoprotéines :
  a) leur taux ne paraît pas augmenté au cours des hépatites mais les différentes fractions sont déséquilibrées :
     augmentation des β lentes
     diminution des β rapides
  b) leur taux est augmenté au cours des obstructions biliaires, l'élévation portant surtout sur les β lentes.

NYS et VANDENBROUCKE signalent que dans les affections hépatiques en général et surtout dans les ictères par obstrudtion, les β lipoprotéines sont différentes des β lipoprotéines du sérum normal = alors que leur vitesse de

migration est celle de β lipoproteines, leur rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$ est celui d'une α_1 lipoprotéine.

J. POLONOVSKI rapporte les variations de la teneur en phospholipides du sérum et des lipoprotéines au cours de différents ictères

	Phosphore en m Eq/l		
	Sérum	β L.P.	L.P.
Normal	2 - 3	1 - 1,2	0,9 - 1
Ictère rétentionnel	3,4	2,8	0,3
Hépatite infectieuse	4	3,5	0,2

EDER et Coll. étudiant par ultracentrifugation les lipides plasmatiques au cours des ictères par obstruction et des hépatites aigues, constatent que la composition lipidique des lipoprotéines est, au cours de ces affections, différente de la normale.

PIERCE observe par ultracentrifugation les lipoprotéines de sujets atteints d'hépatite infectieuse et d'inoculation. Il constate une augmentation significative de certaines classes de lipoprotéines (SF 0-12, 12-20, 20-100) et une diminution significative d'autres classes (SF -100-400). Les variations sont en corrélation avec le taux de bilirubine.

Tout récemment PHILLIPS étudiant les lipides de 12 malades atteints d'ictères d'origine parenchymateuse ou obstructive, note un ensemble d'anomalies très caractéristiques, même quand le chiffre des lipides totaux n'est pas élevé:

- élévation des lécithines et surtout du rapport $\frac{\text{lécithines}}{\text{phosphol. totaux}}$

- élévation du cholestérol libre et du rapport $\frac{\text{cholestérol libre}}{\text{cholestérol total}}$
- augmentation de la fraction de densité inférieure à 1,063
- diminution de la fraction de densité supérieure à 1,063

En comparant ces anomalies avec celles observées au cours des cirrhoses sans ictère (3 cas) et au cours des fistules bilaires (3 cas), il conclut :

"l'atteinte parenchymateuse du foie a un rôle dépresseur sur la concentration sérique des phospholipides, du cholestérol libre et du cholestérol estérifié, alors que la rétention biliaire tend à élever la concentration sérique des lécithines et du cholestérol libre".

En résumé :

La traditionnelle opposition entre lipidémie élevée dans les ictères obstructifs et lipidémie normale ou basse dans les ictères par hépatite n'est plus acceptée actuellement : les lipides totaux peuvent être modérément ou franchement augmentés au cours des hépatires ictérigènes. Même lorsque celles-ci ne perturbent pas le taux global de la lipidémie, les méthodes de fractionnement, permettent d'individualiser des modifications qualitatives des lipides plasmatiques : diminution de certaines fractions, augmentation d'autres fractions, modifications de leur composition.

Par quels mécanismes l'ictère peut-il perturber le métabolisme lipidique et engendrer une hyperlipidémie ?

1.- La rétention biliaire peut intervenir à plusieurs titres

a) elle diminue l'excrètion hépatique des lipides

Ce mécanisme joue peu pour les graisses neutres et les phospholipides dont la concentration biliaire est très faible. Pour POPPER, le taux des phospholipides biliaires est indépendant du taux plasmatique et l'augmentation des phospholipides du sang ne peut s'expliquer par un reflux biliaire.

Mais la teneur de la bile en cholestérol est plus importante : la bile hépatique contient 40 à 160 mg/100 ml de cholestérol, dont la presque totalité est libre. Ce cholestérol est d'origine hépatique : d'une part, il s'abaisse après lésions hépatiques expérimentales, d'autre part, il continue à être excrété par un foie isolé et perfusé.

La bile vésiculaire contient peu de cholestérol mais elle est riche en acides biliaires, restes nucléaires du catabolisme du cholestérol (les acides biliaires, choliques et désoxycholiques sont conjugués dans la bile avec un acide aminé, glylocolle ou taurine ; les sels basiques de ces dérivés constituent les sels biliaires ; la bile humaine contient surtout des sels glycocholiques).

Le cholestérol biliaire et les sels biliaires ne sont pratiquement pas excrétés mais sont intégrés dans le cycle hépatobiliaire : la majeure partie des sels biliaires est ramenée au foie - le cholestérol biliaire est réabsorbé avec le cholesté rol alimentaire.

Cependant, POPPER admet que la diminution de l'excrétion biliaire peut augmenter le taux plasmatique du cholestérol.

b) La rétention biliaire paraît être responsable d'une augmentation de la synthèse hépatique des lipides.

BALFOUR écrivait en 1947 que l'hyperphospholipidémie des sujets atteints d'ictère obstructif était due à une surproduction hépatique plutôt qu'à une accumulation due à l'obstruction biliaire.

POSBORG PETERSEN partage cette opinion. Etudiant le métabolisme phospholipidique à l'aide du phosphore radioactif, il conclut à une synthèse accélérée des phospholipides au cours des ictères obstructifs et des hépatites aigues.

De même FREDERICKSON et Coll. étudiant la synthèse du cholestérol chez l'animal, constatent un accroissement de synthèse après ligature du cholédoque.

Mais d'autres auteurs infirment ces notions. BYERS et FRIEDMAN, d'une part, ne retrouvent pas l'accroissement de synthèse, FROHLICH, d'autre part, dosant les lipides plasmatiques dans quelques cas d'obstruction biliaire, trouve des taux normaux de phosphatides et de cholestérol.

c) La rétention d'acides biliaires joue peut-être un rôle important.

Au cours des ictères obstructifs, le taux sanguin des acides biliaires est précocement élevé. Il y est plus élevé qu'au cours des dégénérescences hépato-cellulaires. Après libération de l'obstacle, il s'abaisse plus vite que le taux de bilirubinémie. L'élévation précoce de la cholalémie, au cours de l'obstruction biliaire peut être attribuée à un reflux lymphatique des acides biliaires.

Or, différentes expériences tendent à prouver que l'élévation de la cholalémie est responsable d'une élévation de la cholestérolémie.

FRIEDMAN et BYERS provoquent une hyper-cholestérolémie chez le rat, soit par un régime riche en cholestérol et acides gras, soit par des perfusions veineuses de sels biliaires.

Cette hypercholestérolémie, précédée d'une hyperphospholipidémie est indépendante du foie, car elle se produit même chez l'animal hépatectomisé.

Par ailleurs, étudiant, après perfusion de sels biliaires le taux du cholestérol dans les différents organes, les mêmes auteurs constatent que l'hypercholestérolémie ne coïncide avec aucune modification de l'absorption, de l'excrétion, de la synthèse ou de la distribution du cholestérol dans les différents tissus.

De même, l'obstruction des voies biliaires ne s'accompagne d'aucun changement appréciable dans le métabolisme du cholestérol ni dans la teneur en cholestérol des différents organes.

Ainsi la perfusion de sels biliaires ou l'obstruction de la voie biliaire entraînent des modifications du cholestérol. limitées au seul secteur plasmatique.

Le rôle hypercholestérolémiant de la cholalémie était déjà incriminé bien avant les expériences de FRIEDMAN et BYERS.

SPERRY avait démontré en 1935 les propriétés inhibitrices des sels biliaires sur la cholestérol-estérase.

Cependant, CHABROL, en 1945, avait contesté la réalité clinique de ce mécanisme car le pouvoir inhibiteur des sels biliaires ne se manifesterait qu'à des taux (4 $^{o}/_{oo}$) bien supérieurs à ceux rencontrés in vivo (habituellement 0,15 $^{o}/_{oo}$).

Toutefois, un ralentissement important de l'activité cholestérasique a pu être mis en évidence, in vivo, chez des sujets à cholalémie élevée.

Enfin, LE BRETON et PANTALEON ont incriminé un pouvoir inhibiteur des sels biliaires, même à faible dose, sur la lécithase pancréatique dont l'action est étroitement couplée avec celle de la cholestérol-estérase.

Mais pour FRIEDMAN et BYERS, l'action hypercholestérolémiante des sels biliaires est dûe, non pas à une inhibition enzymatique, mais à leur pouvoir tensio actif et à leur action sur les globulines du plasma liées au cholestérol. "Il est probable que les sels biliaires permettent ou provoquent une plus grande capacité de fixation des lipides sur les globulines plasmatiques normalement liées au cholestérol".

D'autres substances modificatrices de la tension superficielle, tel le Triton B 39, peuvent, par administration intraveineuse entraîner une hypercholestérolémie. Celle-ci ne s'accompagne d'aucune modification du métabolisme général du cholestérol ni de la teneur en cholestérol des différents tissus.

A la suite de ces différentes expériences FRIEDMAN et BYERS écrivent : "l'action hypercholestériolémiante des sels biliaires suggère que beaucoup d'états d'hypercholestérolémie, jusque là

considérés comme secondaires à quelques troubles du métabolisme du cholestérol, peuvent être dûs à un trouble des liaisons lipido-protidiques".

Le rôle des sels biliaires dans la stabilité des liaisons lipido-protidiques a bien été souligné par les travaux de Macheboeuf et de son école. Les sels biliaires seraient des intermédiaires indispensables à la création des cénapses.

TAYEAU a montré que le sérum de malades cholalémiques,(porteurs d'une obstruction de la voie biliaire principale) possède des associations lipido-protidiques labiles. Il suffit d'agiter un tel sérum avec de l'éther, pour que la presque totalité des lipides passe dans le solvant. Dans les affections hépatiques de type parenchymateux, le taux d'extraction des lipides par l'éther, varie entre 10 et 20 %, alors que chez l'individu normal et au cours de l'ictère hémolytique, les valeurs sont toujours inférieures à 10 %.

Plus récemment encore, l'action des sels biliaires sur l'équilibre lipoprotéique du sérum a été étudiée par BIZARD et WAREMBOURG. L'injection intraveineuse de sels biliaires chez le chien entraîne des modifications du lipidoprotidogramme : abaissement de la fraction rapide dans les heures suivant l'injection, puis augmentation de cette même fraction rapide si les injections sont répétées.

Les auteurs pensent que ces modifications précoces et passagères du lipoprotéinogramme peuvent être attribuées, en partie au moins, à un remaniement des cénapses sous l'influence de la tensio activité des sels biliaires.

Au total, la rétention biliaire est - par des mécanismes encore mal élucidés - un facteur certain d'hyperlipidémie.

2.- Celle-ci peut également être attribuée à une <u>diminution de la captation hépatique des lipides circulants</u>.

Ce phénomène est particulièrement net pour le cholestérol qui est

capté par les cellules de Kupffer. FRIEDMAN et Coll. ont montré que, chez le rat, les cellules de Kupffer contiennent du cholestérol, 6 heures après administration orale de ce dernier.

Le "blocage" des cellules réticulo-endothéliales par injection intraveineuse de différentes suspensions colloïdales, entraîne une réduction de la fixation hépatique du cholestérol et une élévation de son taux plasmatique.

Ces expériences doivent être rapprochées de la constatation d'une élévation de certaines fractions lipidiques du plasma au cours de la mononucléose infectieuse.

3.- Enfin, un certain nombre de facteurs extrahépatiques peuvent - au cours des hépatites ictérigènes - participer à la constitution d'une hyperlipidémie.

a) pancréatiques

ALBRINK et Coll. rapportent des observations de lactescence du sérum consécutive à des épisodes abdominaux aigus d'origine pancréatique, chez des alcooliques. Toutes les fractions lipidiques étaient augmentées, avec une prédominance sur les triglycérides. L'augmentation de ces derniers était probablement responsable de l'hypercholestérolémie comme le suggèrent les expériences de perfusion avec les triglycérides (FRIEDMAN).

Le mécanisme intime de cette hyperlipidémie est certainement complexe et peut être attribué à plusieurs facteurs : défaut de lipoxydation, perturbation du métabolisme glucidique (par analogie avec l'hyperlipémie de l'acidose diabètique) embol de graisses liquifiées à partir de cellules nécrosées.

b) rénaux

Les néphrites chroniques et les néphroses s'accompagnent d'une hyperlipidémie essentiellement constituée de cholestérol et de phospholipides.

Les lipidogrammes révèlent l'effondrement des fractions α et

l'augmentation des fractions β.

Ces variations sont liées à l'abaissement du taux de la sérum albumine. Leur mécanisme intime est encore obscur.

ROSENMAN, recherchant une éventuelle participation hépatique, a pu préciser - au cours du syndrôme néphrotique expérimental du rat - que l'hypercholestérolémie n'est liée ni à une accumulation de cholestérol hépatique, ni à un défaut de conversion du cholestérol en acides biliaires, ni à aucune anomalie des cellules de Kupffer.

Cependant, le rôle des acides biliaires dans l'hypercholestérolémie des néphroses ne peut pas être exclu : une hypercholalémie est observée chez les sujets néphrotiques et au cours des néphroses expérimentales. La création d'une néphrose chez le rat, par injection de sérum antirein, provoque rapidement une hyperlipémie transitoire. Le taux des lipides reste élevé si l'animal reçoit des sels biliaires.

L'hyperlipidémie pourrait aussi se rencontrer au cours des glomérulonéphrites aigues.

HEYMANN et WILSON, étudiant un groupe d'enfants atteints de glomérulo-néphrite aigue et le comparant à un groupe témoin constatent :

- dans 20 % des cas, un abaissement des protéines plasmatiques et de la sérum albumine, surtout marqué entre le 2ème et le 15ème jour, persistant jusqu'au 23ème jour.
- dans 40 % des cas, une élévation du cholestérol et des lipides totaux du sang. Ces altérations apparaissent 2 à 4 jours après le début de la maladie mais sont surtout marqués entre la 1ère et la 3ème semaine. Un retour à la normale est constaté habituellement vers la 4ème semaine.

Le facteur rénal - dont le mécanisme reste à élucider - intervient probablement dans la production de l'hyperlipidémie constatée par NICAUD et LAUDAT au cours des spirochétoses ictéro-hémorragiques.

c) Globulaires

Nous avons vu que les globules rouges étaient capables de synthétiser des phospholipides. Une hémolyse - produite par une hypercholalémie - pourrait libérer une quantité importante de lipides.

En fait, ce facteur est certainement accessoire car le taux des lipides plasmatiques reste normal au cours des ictères hémolytiques.

En résumé

Les lipides plasmatiques sont souvent augmentés au cours des hépatites ictérigènes. Cette augmentation, modérée ou forte selon les cas, porte essentiellement sur le cholestérol et les phospholipides.

Cette hyperlipidémie peut être attribuée :

- d'une part à la rétention biliaire qui diminue l'excrétion des lipides, accroît leur synthèse hépatique et modifie les lipides circulants.
- d'autre part à une diminution de la fonction lipopexique du foie.
- enfin, à des facteurs d'importance secondaire, pancréatiques, rénaux et globulaires susceptibles de jouer un rôle adjuvant.

ESSAI D'INTERPRETATION DE L'HYPERLIPIDEMIE CONSTATEE DANS NOS OBSERVATIONS

Nous avons établi, au cours des chapitres précédents que, d'après les données de la littérature, la lipidémie peut être augmentée au cours des hépatites ictérigènes. Cependant, la fréquence et l'intensité de l'hyperlipidémie constatées chez nos 100 enfants ictériques nous paraissent assez surprenantes.

1.- Cette hyperlipidémie est certainement un témoin de la maladie.

Des valeurs supérieures à 10 g/l peuvent sans aucun doute être considérées comme pathologiques chez l'enfant.

La coexistence fréquente d'une hyperprotidémie nous avait fait suspecter la possibilité d'une hémoconcentration. Cependant, l'élévation est trop importante pour qu'une hémoconcentration puisse en rendre compte, les numérations globulaires, contemporaines des prélèvements sanguins ne montrent pas de modifications notables d'un examen à l'autre et le taux d'hématocrite dans les quelques cas où il a été mesuré s'est toujours révélé normal.

Par ailleurs, le rôle du jeûne, surtout chez des enfants à réserve glucidique faible, aurait pu être invoqué pour expliquer l'hyperlipidémie. Mais celle-ci ne serait pas aussi massive ; elle devrait, de plus, être retrouvée à l'examen ultérieur réalisé dans les mêmes conditions.

Or, nous l'avons vu, l'hyperlipidémie n'est constatée qu'au début de l'ictère.

2.- Elle ne peut apparemment pas être attribuée à des facteurs extrahépatiques

Le rôle éventuel d'une pancréatite associée a été recherché par un dosage précoce de l'amylalémie qui s'est toujours révélée normale.

La glylosurie n'a jamais été retrouvée.

L'origine rénale peut également être éliminée : nous n'avons jamais constaté d'albuminurie.

L'éventualité d'une hémolyse, provoquée par l'hypercholalémie pouvait être envisagée - mais nous ne l'avons jamais caractérisée : pas d'anémie ; bilirubinémie à prédominance directe -.

De plus, l'hémolyse ne pourrait pas à elle seule entraîner une telle hyperlipidémie. Enfin, elle est peu probable, l'hypercholestérolémie protégeant les globules rouges contre le rôle hémolytique des acides biliaires.

3.- Elle paraît donc bien dépendre de l'hépatite

La rétention biliaire étant un des facteurs principaux de l'hyper lipidémie des ictères, nous nous sommes demandés si nos observations, à lipidémie élevée, n'entraient pas dans le cadre de la cholostase intra hépatique aigue.

Isolée par WATSON et décrite en France par CAROLI, l'hépatite cholostatique réalise un tableau tout à fait particulier. L'ictère est intense et s'accompagne de prurit mais un certain nombre d'éléments cliniques militent en faveur de l'hépatite : existence d'une période prodromique (fièvre, triade arthralgies, migraine, urticaire) contraste entre l'intensité de l'ictère et le volume normal du foie, absence de vésicule palpable.

Les examens humoraux révèlent un syndrôme de rétention biliaire pure et isolée :

- élévation du cholestérol total sans variation du rapport d'estérification.
- élévation constante des phosphatases alcalines
- négativité constante de tous les tests de floculation
- modifications du protidogramme
  abaissement de la sérum albumine
  taux normal des γ globulines
  inflation nette des α_1 et α_2 globulines

Les signes histologiques sont en faveur d'une obstruction cholédocienne.

- intégrité de l'hépatocyte, absence d'infiltrat inflammatoire.
- prédominance des signes de stase biliaire : thrombi et ectasie des capillaires intralobulaires.

L'enquête étiologique révèle avec une certaine fréquence la notion d'une origine médicamenteuse (arsenicaux, dérivés de testostérone, chlorpromazine, sulfamides, acide para amino salicylique).

L'évolution est toujours longue, portant sur plusieurs semaines ou plusieurs mois. Elle se fait toujours vers la guérison.

Cette hépatite cholostatique correspond, dans la classification d'Eppinger à la forme cholangiolitique ou périacineuse de l'hépatite catarrhale aigue, s'opposant à la forme hépatocellulaire par l'absence ou la discrétion des signes d'atteinte cellulaire.

A côté de cet aspect très typique, pseudo obstructif, de l'hépatite cholostatique, il est fait mention dans la littérature, de tableaux moins tranchés associant signes de cholostase et d'hépatite.

Ainsi, EDWARD, étudiant 30 hépatites virales typiques et 14 hépatites cholostatiques constate qu'il n'y a pas de différence nette entre les altérations hépatiques de ces deux groupes. Si le syndrôme biologique de rétention (hyperlipémie, hypercholestérolémie, augmentation des phosphatases alcalines du sérum) est beaucoup plus fréquent et plus évident dans les hépatites cho-

lostatiques (ou cholangiolitiques) il n'est pas pour autant absent au cours des hépatites classiques. Par ailleurs, les épreuves de floculation sont fréquemment perturbées dans les formes cholostatiques.

De plus, les similitudes histologiques entre les deux groupes sont telles que EDWARD conclut : " la ressemblance entre les deux formes d'hépatite est telle qu'elle suggère une proche parenté sinon une identité". (Toutefois, on peut remarquer que les deux séries de l'auteur diffèrent au moins par la durée moyenne de l'ictère : deux semaines dans les formes classique, 16 semaines dans les formes cholostatiques).

De même POPPER compare 16 hépatites avec cholostase intra hépatique et 16 hépatites sans cholostase : les tests de floculation sont perturbés dans les deux séries mais le cholestérol et les phosphatases alcalines sont normaux dans la série sans cholostase. Quant aux constatations histologiques, elles sont extrêmement voisines d'une série à l'autre : les lésions cellulaires sont à peu près superposables. La forme cholostatique ne se distinguerait que par la plus grande intensité des infiltrats périportaux et de la stase biliaire intra canaliculaire et intra cellulaire.

Ainsi, la distinction entre hépatites virales hépato cellulaire et cholangiolitique ne doit pas être trop formelle, la cholostase pouvant exister, plus ou moins importante dans toute hépatite.

Pour CAROLI, PARAF et ETEVE "la cholostase intra hépatique est un phénomène commun à toutes les formes anatomogiologiques des ictères par rétention".

Cette cholostase est attribuée à une obstruction mécanique siègeant au niveau du canal de Hering, segment particulièrement fragile unissant capilicule intralobulaire et canalicule interlobulaire. Cette obstruction peut être liée à un oedème cellulaire, à une compression extrinsèque (infiltrat inflammatoire) ou à la stagnation d'une bile anormale (par perturbation de la perméabilité cellulaire du cholangiole).

Pour DUBIN la cholostase s'expliquerait plutôt par une inhibition de la secrétion biliaire due soit à une augmentation des pressions intracanaliculaires (obstruction de la voie biliaire) soit à une diminution de l'activité secrétoire de la cellule hépatique (hépatite). Cette théorie aurait le mérite de mieux rendre compte du siège habituellement centro-lobulaire des thrombi biliaires.

Au total, la cholostase intra hépatique existe au cours de tous les ictères "hépatiques". Mais son intensité est variable : tantôt très marquée et prédominante (hépatite cholostatique), tantôt plus discrète et au second plan.

A l'évidence, les ictères que nous avons observés ne sont pas des "hépatites cholostatiques".

- l'étiologie médicamenteuse n'a pratiquement jamais été retrouvée.
- l'ictère n'a jamais été très intense ; le prurit manquait habituellement.
- l'évolution à toujours été brève.
- le syndrôme biologique de cholostase n'était pas complet puisque la cholalémie n'a jamais été franchement élevée, les phosphatases alcalines n'ont jamais dépassé les valeurs physiologiques.

  Il n'était pas pur puisque nous avons trouvé des tests de floculation habituellement perturbés, un taux de prothrombine souvent abaissé des γ globulines notablement augmentées.
- l'histologie enfin ne nous a jamais révélé de thrombi biliaires.

Mais nous devons remarquer que, même dans les cas où la lipidémie était très élevée le syndrôme cholostatique, biologique et histologique, a toujours été discret.

Aussi, la cholostase ne nous paraît-elle pas fournir une explication valable de l'hyperlipidémie.

Celle-ci peut elle être attribuée à un blocage du tissu réticulo endothélial du foie ?

La survenue d'ictères au cours de mononucléoses infectieuses, était connue depuis longtemps et attribuée à une compression ganglionnaire des voies biliaires.

Récemment, les examens histologiques de prélèvements nécropsiques ou de biopsies hépatiques et les tests hépatiques ont prouvé qu'ils étaient dûs à une hépatite.

La fréquence de l'ictère au cours de la mononucléose est de 0 à 13 % selon les séries. Pour certains, une atteinte hépatique infra clinique est constante.

Les caractères cliniques de l'ictère n'offrent pas de particularités remarquables et évoquent une hépatite virale.

Les tests hépatiques restent souvent perturbés pendant plusieurs semaines, les anomalies portant à la fois sur le syndrôme rétentionnel avec élévation des phosphatases alcalines, et sur le syndrôme inflammatoire. Les anomalies hématologiques (lymphocytes atypiques, monocytes) ne sont retrouvées que dans 10 % des ictères. La réaction de Paul et Bunnel peut être retardée.

Les examens histologiques révèlent habituellement un aspect très évocateur d'hépatite virale.

Au total, les hépatites de la mononucléose infectieuse réalisent un tableau d'hépatite virale sans grande particularité.

Au cours de nos observations :

1.- Aucun caractère clinique ni hématologique n'a permis d'évoquer une mononucléose, sauf dans un cas où une éruption a conduit à demander une réaction de Paul et Bunnel qui s'est révélée positive,

2.- l'évolution biologique a été plus brève que celle signalée dans les observations de la littérature.

Ces arguments peuvent ne pas paraître assez convaincants pour éliminer la possibilité de mononucléoses passées inaperçues : nous voudrions en rapprocher une constatation récemment publiée par FAUVERT et ses collaborateurs : la clearance kupfférienne à l'or radioactif est normale au cours des hépatites aigues.

Au total

Nous pouvons affirmer que l'hyperlipidémie constatée au cours des ictères bénins de l'enfant n'st pas un artefact.

Nous pouvons assurer qu'elle n'est pas liée à des facteurs extra-hépatiques, pancréatiques, rénaux ou globulaires.

Nous pouvons avancer qu'elle n'est pas due à une accumulation de lipides circulants par blocage de la fonction lipidopexique du tissu réticulo endothélial du foie.

Le seul mécanisme qui puisse être retenu est donc la rétention biliaire Mais celle-ci ne nous permet pas d'expliquer une hyperlipidémie massive. En effet :

- le déficit en sel biliaire devrait entraîner une diminution de l'absorption intestinale des lipides alimentaires.
- l'absence d'excrétion biliaire ne rend pas compte de l'augmentation des phospholipides.
- celle-ci peut difficilement être mise sur le compte d'une augmentation de synthèse, les hépatocytes étant habituellement altérés.

FAUVERT et Collaborateurs écrivent :

" Les phospholipides étant synthétisés par le foie, leur taux, au cours des hépatites, résulte d'un équilibre entre la cholostase qui ten à

l'élever et les défauts de synthèse qui tendent à l'abaisser. Selon la prédomi- nce de l'un ou de l'autre, il sera haut ou bas."

Mais nous remarquons :

- que la cholostase ne nous paraît jamais assez intense pour entraîner une hyperlipidémie.
- que les lésions des hépatocytes - et partant les défauts de synthèse - ne manquent pas au cours des ictères qui s'accompagnent d'hyperlipidémie.

Par son caractère massif et transitoire, celle-ci nous paraît suggérer plutôt une modification brutale et passagère dans la constitution des lipoprotéines.

EDER, RUSS et Coll. ont précisé que les lipoprotéines isolées au cours des ictères de diverses natures, diffèrent des lipoprotéines normales par leur mobilité et leur teneur en lipides. Ils supposent que l'aptitude des protéines à fixer des lipides peut être altérée au cours des ictères.

Les altérations peuvent être sous la dépendance des sels biliaires. Mais d'autres mécanismes peuvent être imaginés.

Les perturbations du protidogramme peuvent peut-être suggérer que les anomalies portent aussi sur les constituants protéiques de la cénapse.

Rappelons que les acides aminés libres des lipoprotéines sont l'acide glutamique et l'acide pyruvique. L'élévation précoce et transitoire du taux des transaminases glutamo-pyruviques et glutamo-oxalacitique au cours des ictères témoigne d'un trouble enzymatique dont le mécanisme intime est encore fort mal connu. Intervient-il dans la formation des cénapses ? D'autres enzymes sont-ils inhibés ? Autant de questions qui ne peuvent actuellement qu'être posées.

En résumé

Aucun des différents mécanismes que nous pouvons invoquer ne nous paraît fournir une explication valable de l'hyperlipidémie massive que nous avons constatée au cours des ictères bénins de l'enfant. L'élévation de la lipidémie est certainement due à l'hépatite. Elle ne paraît être en rapport ni avec une cholostase intense, ni avec un blocage kupfférien.

Il semble que les moyens d'investigation dont nous disposons ne nous permettent pas d'en déceler l'origine.

Une étude dynamique de l'incorporation des lipides alimentaires et de la formation des lipoprotéines, à l'aide de radio isotopes, permettrait probablement de mieux cerner le problème.

En résumé

Aucun des différents mécanismes que nous pouvons invoquer ne nous paraît fournir une explication valable de l'hyperlipidémie massive que nous avons constatée au cours des ictères bénins de l'enfant. L'élévation de la lipidémie est certainement due à l'hépatite. Elle ne paraît être en rapport ni avec une cholostase intense, ni avec un blocage kupffférien.

Il semble que les moyens d'investigation dont nous disposons ne nous permettent pas d'en déceler l'origine.

Une étude dynamique de l'incorporation des lipides alimentaires et de la formation des lipoprotéines, à l'aide de radio isotopes, permettrait probablement de mieux cerner le problème.

CONCLUSIONS

Nous avons été frappée par la fréquence d'une élévation franche et souvent très importante de la lipidémie au cours des ictères bénins de l'enfant.

1.- Afin de préciser les caractères de cette hyperlipidémie, nous avons étudié, dans le service du Professeur Agrégé R. LAPLANE, 100 observations d'hépatites ictérigènes probablement virales, spontanément curables, survenues chez des enfants âgés de 18 mois à 17 ans.

Nous avons constaté des taux de lipidémie égaux ou supérieurs à 10 g/l dans 58 % des cas.

Cette hyperlipidémie, dont l'authenticité nous paraît indiscutable, est précoce et transitoire. Elle coïncide avec une hypercholestérolémie. Elle n'est en rapport ni avec la bilirubinémie, ni avec le taux sanguin des phosphatases alcalines.

La comparaison entre ictères à lipidémie élevée (58 cas) et ictères à lipidémie normale (42 cas) révèle que le taux des lipides plasmatiques est le seul critère distinctif entre les deux séries : l'étiologie, la clinique, les autres examens humoraux, l'histologie, l'évolution sont tout à fait superposables d'une série à l'autre.

2.- Un rappel des valeurs normales de la lipidémie, de la composition des lipides plasmatiques, de leur origine et de leur destinée, nous permet de mettre en relief le rôle prédominant du foie dans le métabolisme lipidique.

3.- Les modifications de la lipidémie sous l'influence des maladies du foie et des ictères en particulier, sont diversement appréciées selon les auteurs.

Pour les classiques, la lipidémie est augmentée au cours de l'obstruction biliaire, normale ou basse au cours des ictères par hépatite.

Cette opposition n'est plus acceptée actuellement de façon aussi tranchée: l'hépatite peut s'accompagner d'une lipidémie élevée.

Les facteurs d'hyperlipidémie au cours des ictères sont multiples : rétention biliaire, diminution du pouvoir lipopexique du foie, atteinte pancréatique ou rénale, mais leurs mécanismes intimes sont encore mal connus

4.- Une tentative d'interprêtation de l'hyperlipidémie constatée dans nos observations nous permet :

- d'affirmer sa relation avec l'hépatite.
- de rejeter les hypothèses d'une cholostase intra-hépatique prédominante d'une part, d'un blocage du tissu réticulo-endothélial du foie, d'autre part.

Elle témoigne probablement d'une brusque modification des lipoprotéines plasmatiques sous l'influence de facteurs encore mal connus dans la genèse desquels le foie joue sans doute un rôle prépondérant.

T E C H N I Q U E S

DOSAGE DES LIPIDES TOTAUX

Méthode de Bloor

1.- Extraction des lipides du sérum par le mélange :

Alcool à 95°	3 volumes
Ether officinal	1 volume

Pour extraire la quasi-totalité des lipides, il faut :

- que le volume du mélange éthéro alcoolique dépasse largement 20 fois le volume du sérum mis en oeuvre.
- que dans le mélange éthéro-alcoolique la proportion d'éther ne dépasse pas 1/3.

2.- Purification de l'extrait brut par un solvant sélectif :

Ether de pétrole léger ou, à défaut
Ether pur desséché sur sodium

3.- Evaporation au bain-marie tiède, séchage à 40 ° environ, pendant 1 heure et pesée après refroidissement.

DOSAGE DU CHOLESTEROL TOTAL ET ESTERIFIE

Méthode de Grigaut

On peut opérer sur l'extrait lipidique du sérum sanguin obtenu selon la technique de Bloor.

L'extrait sec est dissous dans le chloroforme. La solution est répartie en deux portions égales.

1.- Sur l'une, on effectue le dosage colorimétrique du Cholestérol total après réaction de Liebermann : on ajoute

à 5 cc de la solution chloroformique
2 cc d'anhydride acétique et V gouttes d'acide sulfurique

Au bout d'une demi-heure au moins et de trois quarts d'heure au plus on compare la solution à doser avec le tube étalon (qui contient 3 mg. de cholestérol) soit à l'aide d'un colorimètre, soit en comparant la couleur verte des deux tubes sur un fond éclairé.

L'égalisation des teintes est obtenue en diluant la solution la plus foncée à l'aide de la solution:

chloroforme 50 cc
Anhydride acétique 20 cc
Acide sulfurique L. gouttes

Le nombre de cc de cette solution, nécessaire pour établir l'égalisation des teintes permet de calculer la concentration en cholestérol de la solution à doser.

Cette méthode donne une approximation estimée à 5 %.

2.- L'autre sert à effectuer le dosage du cholestérol estérifié

On ajoute à 4 cc de la solution chloroformique
1 cc de solution de digitonoside à 3 % dans l'acide acétique

cristallisable

puis 5 cc d'alcool à 90 °.

Après évaporation le résidu sec est traité par l'éther de pétrole qui ne dissout que les esters de cholestérol à l'exclusion du complexe cholestérol-digitonoside et de l'excès de digitonoside. Après épuisement du résidu le filtrat est évaporé. Le résidu est dissous dans le chloroforme de façon à obtenir 5 cc de solution chloroformique.

Sur cette solution on pratique la solution de Liebermann.

Les dosages colorimétriques du cholestérol total et du cholestérol estérifié doivent être conduits simultanément. Il est admis que l'estérification du cholestérol ne modifie pas l'intensité de la coloration après réaction de Liebermann.

TECHNIQUE DE FIXATION RAPIDE DES FRAGMENTS BIOPSIQUES

Le fragment biopsié immédiatement plongé dans le sérum physiologique est soumis à la succession suivante de bains :

- Fixateur de Carnoy pendant un quart d'heure

Chloroforme	3 volumes
Alcool absolu	6 volumes
Acide acétique cristallisable	1 volume

- Alcool absolu

Deux bains successifs d'un quart d'heure chacun

- Xylol

Deux bains successifs d'un quart d'heure chacun

- Paraffine, à moins de 60 ° pendant une demi-heure

COLORATION DE STEIN

Technique

1.- Les coupes sont déparaffinées au toluène et passées rapidement à l'acétone.

2.- On les recouvre pendant une heure avec une solution Iodée :

Iode	2 g.
Iodure de Potassium	4 g.

3.- Lavage rapide et fixation par acétone-xylol-baume

Commentaires

CAROLI recommande de se contenter de ce premier temps de la technique originale de Stein ; la suppression des séquences suivantes (hyposulfite de soude et carmin aluné) diminue notablement les pertes en bouchons bilieux.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur J. CATHALA

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAIH

BIBLIOGRAPHIE

ALAGILLE D. Transfusion 1958 1 199

ALBRINK M.J., mAN E.B., PETERS J.P. - J. Cl. Invest. 1950 29 781

ALBRINK M.J. KLATSKIN G. Ame. J. Med. 1957 23 26

AUSSANNAIRE M., BADER J.P. Congrès International de la fonction biliaire Vittel 1958

BENARD H., DESGREZ P., GAJDOS A., LAMBOTTE F., POLONOVSKI M. Sem. Hôp. Paris 1949 25

BENARD H., GAJDOS A. Les fonctions hépatiques Masson 1952

BERTARND-FONTAINE Th. FAUVERT R. et D. Bull. Ass. Et. Phys. Path. Foie 1946 1 47

BILLING J. of Lab. and Cl. Med. 1955 45 363

BOIVIN P. BESSON R., HARTMANN L., FAUVERT R. Rev. Et. Cl. et Biol. 1959 4 349

BOIVIN P., HARTMANN L. FAUVERT R. Rein et foie 1960 1 25

BYERS S.O., FRIEDMAN M. J. Exp. Med. 1953 97 511

BYERS S.O., FRIEDMAN M. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1956 92 459

CANTAROW A., TRUMPER M. Clinical Biochemistry W.B. Saunders Comp. 1946

CAROLI J. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1950 66 8

CAROLI J., PARAF A., ETEVE J. Arch. Mal. App. Dig. 1957 (Journées des Gastroentérologues Français Paris Oct. 1957).

CAZAL, MEROUZA Encyclopédie Médico-chirurgicale Foie

CHABROL E., BLANCHON P. Sem. Hôp. Paris 1945 21 1005 et 1019

CHABROL E., BOSZORNENYI M., FALLOT P. - Rev. Intern. Hepat. 1951 1 11

DUBIN I.N., PETERSON L.H. Am. J. Med. J.C. 1958 236 45

DUBIN I.N. Gastro Enterology 1959 36 645

EDER H.A., RUSS E.M., PRITCHETT R., WILBER M., BARR D.
J. Cl. Invest. 1955 34 1147

EDWARD Am. J. Clin. Pathol. 1955 25 1113

ELIAKIN, RACHMILEWITZ Gastroentérology 1956 31 369

FAHRLANDER H. Rev. Intern. Hepat. 1955 5 273

FAUVERT Rev. pathol. générale 1956 827

FLEURY P. Techniques de chimie Biologique Vega Paris 1949

FREDERICKSON D.S., LOUD A.V., HINKELMAN B.T., SCHNEIDER H., FRANTZ I.D.
J. Exp. Med. 1954 99 43

FRIDEMAN M., BYERS S.O. J. Exp. Med. 1953 97 117

FRIEDMAN M., BYERS S.O. Am. J. Physiol. 1954 177 77

FRIEDMAN M., BYERS S.O. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1955 40 496

FRIEDMAN M., BYERS S.O. Am. J. Physiol. 1957 191 551

FRIEDMAN M. BYERS S.O. Am. J. Physiol 1957 188 337

FRIEDMAN M. BYERS S.O. Am. J. Physiol 1958 195 185

FROEHLICH A.L., HENDRICKY A. Arch. Mal. App. Dig. 1958 47 965

GOLDBLOOM A.A., EIBER H.B., BOYD L.Y Am. J. Dig. Dis. 1953 20 354

HEYMANN W., WILSON S.G.F. J. Cl. Invest 1959 38 186

LEMAIRE A., ENSELME J., COTTET J., CASASSUS P., TIGAUD
Ann. Med. 1956 57 n° 1

LINDHOLM Act. Med. Scand. 1956 156 121

MACHEBOEUF M., PERRIMOND-TROUCHET R., C.R. Soc. Biol. 1939 132 274 et 585

MENGHINI G. Bull Soc. Med. Hôp. Paris 1959 75 798

NICAUD P., LAUDAT M., BRETON P. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris
1940 64 640 et 647

NYS, VANDENBROUCKE Acta Gastr. Ent. Belgica 1956 19 142

PHILLIPS G.B. J. Cl. Invest. 1960 39 1639

PIERCE F.T., KIMMEL J.J., BURNS T.W. Métabolism 1954 3 228

POLONOVSKI Cl. COLIN J. Explorations Biologiques en Pédiatrie Exp.Sc.Fr.1955

POLONOVSKI J. Exposés annuels de Biochimie Masson Paris 1959

POLONOVSKI J., ETIENNE J. PAYSANT M., PETIT M.
Ann. Biol. Cl. 1959

POLONOVSKI M., BOULANGER Biochimie Médicale Masson Paris 1961

POPPER H., SZANTO P.B. Gastro Enterology 1956 31 693

POPPER H. Gastro Enterology 1958 34

POPPER H. , SCHAFFNER M. Liver : Structure and Function Mac GrawHill 1957

POSBORG-PETERSEN V. Act. Med. Scand. 1953 144 333

RAYAULT P., VIGNON G., FRAISSE H. Rev. Med, Lyon 1949 30 277

RAYNAUD M., MINICONI P., IMBERT Ch. CONSTANT A.
Rev. Intern. Hepat. 1957 7 261

REICHEL J., GOLDBERG S.B., ELLENBERG M., SCHAFFNER F.
A.MA. . J. Med. 1960 28 654

ROSENMAN R.H., FRIEDMAN M., BYERS S.O.
J. Cl. Invest 1953 32 121

ROSENMAN R.H., BREALL W., BYERS S.O., RABIN D.D.
J; Cl. Invest 1959 38 1434

RUBIN L. Am. J. Med. 1954 17 521

SARROUY CH. CLAUSSE J. Algérie Médicale 1959 63 557

TAYEAU F. Sem. Hôp. Paris 1951 27 3702

TAYEAU F. Exposés Annuels de Biochimie Masson Paris 1955

WARENBOURG A., NIQUET G., LEKIEFFRE J. Thérapie 1956 11 1101

WOLMAN Laboratory applications in clinical Pediatrics
1957 Mac GRAWN HILL.

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-90